

Szisztémás kötőszöveti betegség miatt tüdőtranszplantációra kerülő betegek funkcionális nyelőcső vizsgálata: A gastro-oesophagealis refluxbetegség és a nyelőcső motilitás hatása a túlélésre



Doktori (PhD) – értekezés

Dr. Csucska Máté

**-Norton Thoracic Institute, Phoenix, AZ, USA
-Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Általános – Ér – Plasztikai Sebészeti Osztály**

**Programvezető: Dr. Jancsó Gábor
Program: Klinikai Orvostudományok
Témavezető: Dr. med. habil. Juhász Árpád PhD
Téma: Keringésspatológiai állapotok vizsgálata kísérletes modelleken és klinikai beteganyagon**

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar, Pécs 2021.

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	3
1. Bevezetés, célkitűzések	5
2. A szisztémás kötőszöveti betegségek	8
2.1 Definíció.....	8
2.2 A kötőszöveti betegségek diagnosztikája.....	8
2.2.1 A szerológiai vizsgálatok szerepe a diagnosztikában	11
2.3 Tüdőmanifesztációk szisztémás kötőszöveti betegségekben	11
2.3.1 Radiológiai és kórszövettani mintázatok tüdőérintettséggel járó CTD esetén	12
2.3.2 A betegségekre jellemző egyéni mintázatok	13
3. A tüdőtranszplantáció és a szisztémás kötőszöveti betegségek.....	16
3.1 Lung Allocation Score (LAS)	22
3.2 Tüdő transzplantáció a gyakorlatban	24
3.2.1 A tüdőtranszplantáció típusai [33].....	24
3.2.2 A donorválasztás főbb szempontjai	25
3.2.3 Recipiens menedzsment, a tüdőtranszplantáció menete.....	32
3.2.4 Sebészeti komplikációk.....	35
4. Felső tápcsatornai vizsgálatok részletezése (transzplantáció előtt és után).....	38
4.1 Ambuláns pH vizsgálat	38
4.1.1 A vizsgálómódszerek összehasonlítása: katéteres vs. vezeték nélküli rendszerek [57]	39
4.1.2 A katéteres módszer	40
4.1.3 A vezeték nélküli módszer	41
4.1.4 A vizsgálat jelentősége a tüdőtranszplantáció vonatkozásában a kötőszöveti betegségben szenvedők esetében.....	42
4.2 Nagy felbontású manometria.....	43
4.2.1 Vizsgáló rendszerek: szilárd (fém) állapotú rendszerek vs. víznyomásos rendszerek.....	44
4.2.2 A vizsgálat menete	46
4.2.3 Vizsgálatok elemzése és értelmezése, a szoftveres analízis	47
4.3 Bárium nyelés vizsgálat	61
4.3.1 Az aspiráció vizsgálata	61
4.3.2 A gyomorürülés vizsgálata	62
4.4 A gasztroduodenoszkópia.....	62
5. Kutatási eredmények bemutatása és kiértékelése	63
5.1 Bevezetés.....	63
5.2 Anyag	63
5.3 Módszer.....	64
5.3.1 A tüdőtranszplantációs protokoll és anyaggyűjtés.	64
5.3.2 Nagy felbontású manometria (HRM) és a nyelőcső motilitás vizsgálata transzplantáció előtt és után	65
5.3.3 24-órás nyelőcső pH monitorozás transzplantáció előtt és után	67
5.3.4 Adatok feldolgozása és statisztikai analízis.....	67
5.4 Eredmények bemutatása.....	68
5.4.1 Demográfiai adatok, a kohorsz ismertetése	68

5.4.2	Légzőrendszeri vizsgálatok transzplantációt követően	69
5.4.3	Lung allocation score (LAS)	69
5.4.4	A nyelőcsőmotilitási adatok bemutatása transzplantáció előtt és után.....	69
5.4.5	Alsó nyelőcső sphincter funkciója.....	71
5.4.6	24 órás ambuláns pH metria.....	72
5.4.7	Oesophago-gastro-duodenoscopia.....	73
5.4.9	Anti-reflux műtétek a betegpopulációban.....	77
6.	Összefoglalás, konklúzió	78
7.	A dolgozat új megállapításai.....	82
8.	Irodalomjegyzék	83
9.	A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények és előadások	93
9.1	Saját elsőszerzős közlemények	93
9.2	Társszerzős közlemények.....	94
9.3	A dolgozat témájához kapcsolódó előadások.....	95
10.	Köszönetnyilvánítás	96

Rövidítések jegyzéke

ACE	angiotenzin converting enzyme/angiotenzin konvertáló enzim
AEM	absent esophageal motility/abszens nyelőcsőtest motilitás
AL	abdominal length/abdominális hossz
ANA	anti-nucleáris antitest
Anti-dsDNA	anti-double stranded DNA/anti-kettős szálú DNS
Anti-MDA-5	anti-melanoma differenciációs asszociált antitest – 5
Anti-Th	anti-tirozin hidroxiláz
BLT	bilateral lung transplantation/kétoldali tüdőtranszplantáció
BMI	body mass index/testtömegindex
CADM	clinically amyopathic dermatomyositis/amiopátiás dermatomyositis
CD	crural diaphragm/rekeszizomszár
CLAD	chronic lung allograft dysfunction/krónikus tüdő allograft diszfunkció
COPD	chronic obstructive pulmonary disease/krónikus obstruktív tüdőbetegség
CT	computer tomográfia
CTD	connective tissue disease/kötőszöveti betegség
CVP	central venal pressure/centrális vénás nyomás
DAD	diffuse alveolar damage/diffúz alveoláris károsodás
DBD	donor after brain death/donor agyhalált követően
DCD	donor after cardiac death/donor keringésleállást követően
DCI	distal contractility index/disztális kontraktilitási index
DEXA	dual-energy x-ray absorptiometry/kettős energiájú röntgen abszorpciometria
DIP	desquamatív intersticiális pneumonia
DL	disztális látencia
DM	dermatomyositis
EBV	Ebstein-Bar vírus
ECMO	extracorporeal membrane oxigenation/extrakorporális membrán oxigenizáció
EDC	extended donor criteria/kiterjesztett donor kritériumrendszer
EGJ	esophagogastric junction/oesophago-gasztrikus junction
EMG	elektromyográfia
EPT	esophageal pressure topography/oesophagealis nyomás topográfia
FEV ₁	forced expiratory volume timed 1.0 sec/erőltetett kilégzési volumen 1 másodpercre vonatkoztatva
FiO ₂	fraction of inspired oxygen/belélegzett levegő oxigéntartalma
FVC	forced vital capacity/erőltetett vitálkapacitás
GERD	gastro-esophageal reflux disease/gastro-oesophagealis reflux betegség
HIV	humán immunodeficiencia vírus
HLA	humán leukocita antigén
HRM	high resolution manometry/nagy felbontású manometria

IEM	ineffective esophageal motility/ineffektív nyelőcsőtest motilitás
ILD	interstitial lung disease/intersticiális tüdőbetegség
IPF	idiopathic pulmonary fibrosis/idiopátiás tüdőfibrozis
IQR	inter-quartile range/inter-quartilis halmaz
IRP	integrated relaxation pressure/integrált relaxációs nyomás
ISHLT	International Society of Heart and Lung Transplantation/Nemzetközi Szív-Tüdő Transzplantációs Társaság
LAS	lung allocation score/tüdő allokációs pontszám
LES	lower esophageal sphincter/alsó nyelőcső záróizom
LESP	lower esophageal sphincter pressure/alsó nyelőcső záróizom nyomás
LIP	limfocitás intersticiális pneumonia
LTx	lung transplantation/tüdőtranszplantáció
MCTD	mixed connective tissue disease/kevert kötőszöveti betegség
MRS	multiple rapid swallow/többszörös gyors nyelés
NE	nemzetközi egység
NSIP	nem-specifikus intersticiális pneumonia
NYHA	New York Heart Association/New York-i Szívbetegségekkel foglalkozó társaság
OL	overall length/teljes hossz
OP	organizing pneumonia/szervülő pneumonia
PAH	pulmonary arterial hypertension/pulmonális artériás hipertenzió
PEEP	peak expiratory end pressure/kilégzés végi csúcsnyomás
PEM	preserved esophageal motility/megtartott nyelőcsőtest motilitás
PF	pulmonary fibrosis/tüdőfibrozis
PIP	pressure inversion point/nyomásváltási pont
PM	polymyositis
RA	rheumatoid arthritis
RF	rheuma faktor
RNP	ribonukleoprotein
RNS	ribonukleinsav
SAP	symptom association probability/tünet asszociált valószínűség
Scl-70	scleroderma 70 antitest
SLE	szisztémás lupus erythematosus
SLT	single lung transplant/ egyoldali tüdőtranszplantáció
SSA	Sjörgren szindróma A
SSB	Sjörgren szindróma B
SSc	szisztémás sclerosis (scleroderma)
TLC	total lung capacity/teljes tüdő kapacitás
UCTD	unverified connective tissue disease/nem-differenciált kötőszöveti betegség
UES	upper esophageal sphincter/felső nyelőcső záróizom
UIP	usual interstitial pneumonia/hétköznapi intersticiális pneumonia
USA	United States of America/Amerikai Egyesült Államok
WIT	warm ischaemic time/meleg ischaemiás idő

1. Bevezetés, célkitűzések

A műtéti technika, a műszerezettség, valamint az intenzív osztályos ellátás fejlődésének következtében az elmúlt évtizedekben jelentősen megnövekedett a tüdőtranszplantációk száma. 2017-ben csak az Egyesült Államokban 2478 tüdő transzplantációt végeztek, melynek több mint 66%-a kétoldali beavatkozás volt [1]. Ez tíz éves távlatban 68.8%-os emelkedést jelent a tüdőtranszplantációk számát illetően (2007-ben 1468 műtét vs. 2017-ben 2478 műtét). A folyamatosan növekvő donor és műtéti szám mellett, a megfelelő recipiens választás továbbra is kritikus jelentőséggel bír. Ezt bizonyítja az az adat, hogy bár 2017-ben 326 beteg vesztette életét amiatt, hogy nem jutott időben megfelelő donor tüdőhöz, a tüdőtranszplantáción átesett betegek rövid távú (1-éves) túlélése 80% felett van az USA-ban [2].

A rövid és hosszú távú post-transzplantációs túlélés tekintetében az áttörést egy, az Egyesült Államokban 2005-ben közölt új Tüdő Allokációs Pontrendszer (Lung Allocation Score – LAS) bevezetése jelentette, mely új alapokra helyezte a korlátozott számú donor tüdők hatékonyabb elosztását. A LAS meghatározásánál 1-100 pontig terjedő skálán komplex algoritmus segítségével értékelik a várólistán jegyzett recipiens jelölteket, figyelembe véve a transzplantáció sürgősségét és a várható előnyöket (pl. transzplantáció nélkül várható túlélés) egyaránt [3]. A LAS bevezetése jelentősen megnövelte a korábban elutasított, tüdőfibrózis (pulmonary fibrosis - PF), pulmonális artériás hipertenzió (pulmonary arterial hypertension - PAH) és az intersticiális tüdőbetegség (interstitial lung disease - ILD) miatt transzplantációra kerülő betegek számát a pre-LAS érában domináló krónikus obstruktív tüdőbetegségben (chronic obstructive pulmonary disease - COPD) szenvedőkkel szemben. Ma a tüdőtranszplantáció leggyakoribb indikációi közé tartozik az idiopátiás pulmonális fibrózis (idiopathic pulmonary fibrosis - IPF), COPD, PAH, valamint a cisztás fibrózis. A tüdőtranszplantációs indikációk jóval kisebb hányadát teszik ki a

ritka betegségek, úgy, mint a sarcoidosis, lymphangiomyelomatosis, valamint a szisztémás kötőszöveti betegségek (connective tissue disease - CTD) pulmonális szövődményei (ILD, PAH) [1;2].

Az angiotenzin konvertáló enzim gátló gyógyszerek széleskörű elterjedését követően a tüdő manifesztációk (ILD, PH) váltak vezető halálokká a szisztémás CTD-ben szenvedő betegek esetében [4], a korábban a mortalitás vezető okaiként számon tartott vesezővődmények száma lényegesen lecsökkent. Az elmúlt években napvilágot látott tanulmányok közel azonos túlélési adatokat mutatnak a kötőszöveti és nem-kötőszöveti betegségek miatt tüdő transzplantáción át-
esett betegeknél [5;6]. Gyakori társbetegségek jelenléte miatt azonban a CTD-vel tüdőtransz-
plantációra kerülő betegek az összes transzplantációs szám kevesebb, mint 1%-át teszik ki az Egyesült Államokban [1]. Ezen betegcsoportban a fent említett transzplantációs kivizsgálás különösen komplex folyamat. Intézetünkben a nemzetközi tüdő és szívtranszplantációs társaság (International Society of Heart and Lung Transplantation - ISHLT) ajánlásain felül számos kiegészítő vizsgálatot végeztünk el a co-morbiditások diagnosztizálására CTD-s betegeknél [7-8]. Az esetlegesen felmerülő társbetegségek közül külön kiemelendő a gasztrointesztinális betegségek csoportja, ezen belül is a nyelőcsőtest csökkent motilitása, valamint a gasztro-oesophagealis refluxbetegség, mely kórállapotok jelenléte abszolút transzplantációs kontraindikációt ugyan nem jelent, de bizonyítottan rontja a rövid és hosszú távú túlélést tüdőtranszplantációt követően [9]. Az endoszkópia mellett ezért a nagy felbontású manometria (high resolution manometry - HRM), időzített bárium nyelés röntgen vizsgálat, valamint a 24 órás ambuláns pH-metria is kötelezően elvégzendő minden transzplantációra váró betegnél.

Dolgozatomban ezen gasztrointesztinális kórállapotok jelentőségét vizsgálom a tüdő transzplantációt követő túlélés tekintetében a CTD-s betegeknél, valamint célom felmérni, a nyelőcsőtest funkció és a gasztro-oesophagealis refluxbetegség alakulását a műtétet követően.

A dolgozat célkitűzései:

1. A kötőszöveti betegség miatt tüdőtranszplantáción átesett betegek nyelőcső motilitás és 24h pH-metria vizsgálatának bemutatása, eredmények kiértékelése, ezek alapján vizsgálati alcsoportok megalkotása.
2. A kötőszöveti betegség miatt tüdőtranszplantáción átesett betegek rövidtávú túlélésének bemutatása.
 - 2/1. 33 CTD miatt tüdőtranszplantáción átesett beteg 1- és 3-éves túlélésének összehasonlítása a 462 egyéb okból tüdő transzplantáción átesett beteggel Kaplan-Meier analízis segítségével.
 - 2/2. 33 CTD miatt tüdőtranszplantáción átesett beteg 1- és 3-éves túlélésének bemutatására a nyelőcső motilitás függvényében Kaplan-Meier analízis segítségével.
 - 2/3. 33 CTD miatt tüdőtranszplantáción átesett beteg 1- és 3-éves túlélésének bemutatására a gastro-oesophagealis refluxbetegség függvényében Kaplan-Meier analízis segítségével.
3. Nyelőcső motilitás, valamint a refluxbetegség változása tüdő transzplantáció előtt és után Mann-Whitney-U statisztikai teszt segítségével.
4. Az eredmények összefoglalása, konklúziók megalkotása és ajánlások megfogalmazása a tüdőtranszplantációval kapcsolatban CTD-s betegeknél.

2. A szisztémás kötőszöveti betegségek

2.1 Definíció

Azon egész szervezetet érintő autoimmun betegségeket, melyek elsősorban, de nem kizárólagosan az izmokat és az ízületeket érintik, összefoglaló néven szisztémás kötőszöveti betegségeknek (connective tissue disease – CTD), vagy autoimmun reumatológiai betegségeknek nevezzük [10]. Felmérések szerint a lakosság közel 7%-át is érinthetik, előfordulásuk nőkben gyakoribb [11]. Az elnevezés egy heterogén betegségcsoportot takar, melynek mortalitása és morbiditása is jelentős. Ide sorolható a szisztémás sclerososis (scleroderma), a rheumatoid arthritis (a leggyakoribb CTD, az Egyesült Államok lakosságának akár 1%-át is érintheti), a primer Sjögren szindróma, a szisztémás lupus erythematosus (systemic lupus erythematosus - SLE), az idiopátiás myositisek (dermatomyositis, polimyositis), és a kevert (mixed connective tissue disease – MCTD), valamint a nem-differenciált (undifferentiated connective tissue disease - UCTD) kötőszöveti betegségek csoportja egyaránt. A kórkép lehet öröklött vagy szerzett, de a hajlam feltételezések szerint gyakran öröklődik [12].

2.2 A kötőszöveti betegségek diagnosztikája

A kötőszöveti betegségek klinikai megjelenésükben követhetnek klasszikus tünetegyütteseket, de bizonyos esetekben átfedések mutatkozhatnak a betegségek tünettárában, mely megnehezítheti a pontos diagnózist. A betegek jelentős hányadánál az elfogadott kivizsgálási protokoll mellett sem sikerül a pontos diagnózist felállítani az első tünetek megjelenését követő 12 hónapban [13]. Ebben az esetben úgy nevezett nem differenciált kötőszöveti betegségről beszélünk.

Ez annak is köszönhető, hogy a betegségek időbeni lefolyása, progressziója, a különböző szervrendszerek érintettsége és a szövődmények megjelenése egyénenként és betegségenként is jelentős eltéréseket mutathat. Az egyes kórképek diagnosztikus kritériumait a tünetek és szerológiai vizsgálatok tükrében a jelenleg érvényes ajánlások alapján az **1. táblázat** foglalja össze.

1. táblázat: *A szisztémás kötőszöveti betegségek diagnosztikus kritériumai*

Kötőszöveti betegség	Diagnosztikus kritérium	Klinikai diagnózis	Jellemző antitestek
Szisztémás sclerosis (scleroderma -SSc) [14]	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Major kritérium:</u> -Proximális scleroderma 2. <u>Minor kritériumok:</u> -Sclerodactilia -Ujj ischaemia -Kétoldali basalis pulmonális fibrózis 	Vagy a major kritérium vagy ≥ 2 minor kritérium teljesül	<ul style="list-style-type: none"> -Anti-centromer -Anti-nuclearis ANA -Anti-topoizoméráz (Scl-70) -Anti-Th -Anti-U3 ribonucleoprotein
Rheumatoid arthritis (RA)[15]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reggeli izommerevség 2. Nagyízületi gyulladás 3. Szisztémás arthritis 4. Kézízületi arthritis 5. Rheumatoid csomó 6. Rheuma faktor pozitívítás 7. Radiológiai elváltozások 	$\geq 4/7$ kritérium teljesül	<ul style="list-style-type: none"> -Magas-titerű rheuma faktor (RF) (≥ 60 IU/ml) -Anti-CCP
Szisztémás lupus erythematosus (SLE)[16]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Arc erythema 2. Discoid lupus 3. Fényérzékenység 4. Nyálkahártyafekély 5. Arthritis 6. Veseérintettség (proteinuria, cylinderek az üledékben) 7. Serositis (pleuritis, pericarditis) 8. Neuro-pszichiátriai szövődmények (epilepszia, psychosis) 9. Hematológiai eltérések (leukopénia, lymphopénia, thrombocytopenia) 10. Immunológiai eltérések 11. ANA pozitívítás 	$\geq 4/11$ kritérium teljesül	<ul style="list-style-type: none"> -Magas titerű ANA ($\geq 1:320$ titer) -Anti-La -Anti-Smith -Anti-ribonucleoprotein -Anti-dsDNS

Polymyositis (PM) /Dermatomyositis (DM)[17]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kétoldali szimmetrikus proximális izomgyengeség 2. Izom biopsziával igazolt myositis 3. Szérum izom enzim emelkedések 4. Karakterisztikus EMG eltérések 5. Típusos dermatomyositises erythaemák 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Polymyositis -Definitív: mindegyik kritérium teljesül (1-4) -Valószínű: 3 kritérium teljesül -Lehetséges: 3 kritérium teljesül 2. Dermatomyositis -Definitív: 5-ös kritérium és bármely 3 az 1-4-ig -Valószínű: 5-ös kritérium és bármely 2 az 1-4-ig -Lehetséges: 5-ös kritérium és bármely 1 az 1-4-ig 	- Anti-tRNA szintetáz - Anti-MDA-5 (CADM) - Anti-PM-Scl
Kevert kötőszöveti betegség (mixed connective tissue disease – MCTD)[18]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Szerológiai kritérium - Magas titerű anti-U1, RNP auto-antitest 2. Klinikai kritériumok - Raynaud-jelenség - Kéz hátduzzanat az ujjak orsószerű megvastagodásával - Synovitis (polyarthritis-polyarthralgia) - EMG-vel vagy biopsziával igazolt myositis - Acrosclerosis 	Szerológiai pozitívítás és ≥4 klinikai tünet együtt	- Anti-ribonucleoprotein
Sjögren szindróma (SS)[19]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Szem tünetek 2. Orális tünetek 3. Szemszárazság 4. Szájszárazság 5. Szöveti diagnózis 6. SSA/SSB antitest pozitívítás 	≥4/6 kritérium teljesül	- Anti-La (SS-B) - Magas-titerű RF

2.2.1 A szerológiai vizsgálatok szerepe a diagnosztikában

Az auto-antitest vizsgálatoknak fontos szerepük van a diagnosztikai folyamatban, a betegségre típusos antitestek az 1. táblázatban olvashatóak. Azon betegeknél, akik intézetünk látóterébe kerültek, széles spektrumú antitest panel vizsgálatot végeztünk. Megjegyzendő, hogy amennyiben az anti-nukleáris antitest (anti-nuclear antibody - ANA) pozitív, a nukleáris festődésű ANA mintázat szinte minden esetben scleroderma típusú betegséget valószínűsít. Fontos továbbá, hogy mind az ANA, mind a reuma faktor (RF) relatív gyenge specificitással rendelkezik, főleg alacsony titer szintek esetén, és ezen alacsony mért értékek akár egészséges embereknél is megfigyelhetők lehetnek. A negatív ANA és RF is előfordulhat okkult CTD esetén.

2.3 Tüdőmanifesztációk szisztémás kötőszöveti betegségekben

Az esetlegesen kialakuló tüdőmanifesztáció leggyakrabban intersticiális tüdőbetegség (interstitial lung disease – ILD) formájában jelentkezik, egyes mérések szerint a CTD-vel diagnosztizált betegek 20-60%-a is érintett lehet [20]. A patológiás elváltozások a tüdő intersticiumát és az alveolusokat is érinthetik, és általában restriktív típusú légzésfunkciós eltérést okoznak. A tünetek kezdetben száraz köhögés, majd fokozatosan súlyosbodó nehézlégzés képében jelentkeznek, idővel légzési elégtelenség és cyanosis alakulhat ki. Pleuritis és ismétlődő pneumothorax is társulhat a kórképhez. Amennyiben a beteg elsődlegesen légzőrendszeri panaszok miatt kerül látótérbe, egyéb szervi eltérések (bőrtünetek, ízületi elváltozások) autoimmun reumatológiai kórkép irányába terelhetik a diagnózist. Fizikális vizsgálattal a tüdők felett fibrotikus crepitáció hallható lehet.

A számos egyéb szervrendszert érintő elváltozások mellett, a tüdőérintettség potenciálisan életet veszélyeztető állapot lehet CTD-s betegek esetében, a dolgozat megírásakor ez a mortalitás leggyakoribb oka [4]. A funkcióvesztés mértéke és dinamikája gyakran nem megjósolható, így a gyógyszeres kezelés beállítása kihívás a klinikus számára.

Nehézséget jelenthet továbbá, hogy gyakran nem egyértelmű, hogy a tüdőbetegség a CTD következménye-e. Multidisziplináris kivizsgálás szükséges az egyéb etiológiák kizárására is. Példaként említendő, hogy ezen autoimmun reumatológiai betegségek kezelésében korábban gyakran alkalmaztak fibrózist indukáló szereket (például methotrexát, vagy arany sók), melyek torzíthatják a klinikai képet. Fontos törekedni a pontos diagnózisra, hiszen a CTD-s betegek jobb prognózisúak lehetnek a túlélés tekintetében, valamint profitálhatnak egy esetleges hosszantartó immunszuppresszív terápiából, szemben az idiopátiás tüdőfibrózis (idiopathic pulmonary fibrosis -IPF) miatt kezelt betegekkel [21]. Bizonyos bronchoalveolaris lavage során nyert biomarkerek (pl. KL-6, surfactant protein D) alternatív, pontosabb megközelítést tehetnek lehetővé a magas kockázatú betegek diagnosztikájában és a pulmonális manifesztációk várható súlyosságának a megítélésében [22].

2.3.1 Radiológiai és kórszöveti mintázatok tüdőérintettséggel járó CTD esetén

A **parenchymális elváltozások jelentkehetnek** (1) nem-specifikus intersticiális pneumonia (non-specific interstitial pneumonia - **NSIP**), (2) hétköznapi intersticiális pneumonia (usual interstitial pneumonia - **UIP**), (3) szervülő pneumonia (organizing pneumonia - **OP**) (4) limfocitás intersticiális pneumonia (**LIP**), (5) akut intersticiális pneumonia (**AIP**)/diffúz alveolaris károsodás (diffuse alveolar damage - **DAD**), és (6) desquamatív intersticiális pneumonia (**DIP**) formájában.

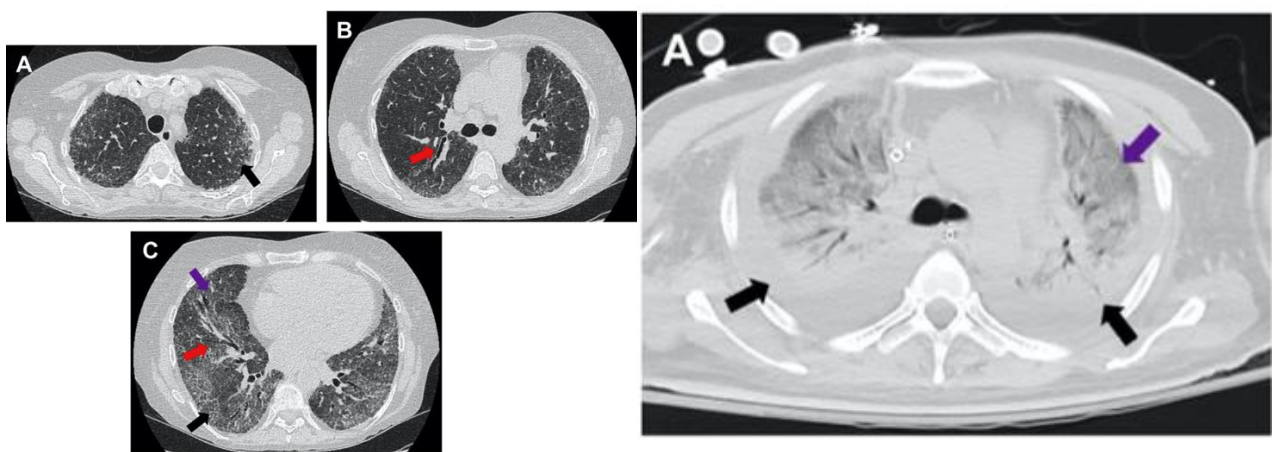
A **légúti elváltozások**, úgy, mint (1) folliculáris bronchiolitis, (2) konstriktív vagy (3) obstruktív bronchiolitis és bronchiektázia valamint (4) emphysema is előfordulhatnak, leggyakrabban rheumatoid arthritis esetén. A betegségekre típusos mintázatok jellemzőek lehetnek, melyek identifikálása segítség lehet a diagnosztika során [23].

2.3.2 A betegségekre jellemző egyéni mintázatok

2.3.2.1 Scleroderma

A diffúz típusú szisztémás sclerosisos betegek közel 50%-ban megfigyelhető valamilyen tüdőérintettség, leggyakrabban ILD. A típusos megjelenés gyakran NSIP, UIP-vel, OP-vel társul, DAD kevésbé gyakori. Az ILD a mortalitás és morbiditás leggyakoribb oka, a progresszió üteme azonban betegenként eltérő lehet. A gyakran társuló nyelőcső dysmotilitás a leggyakoribb oka a mikro aspirációnak, ami a parenchymális betegség propagációját gyorsíthatja [24].

1. ábra. Két sclerodermás beteg mellkas CT képe - A Norton Thoracic Institute engedélyével



Jelölések: Fekete nyíl: Nem-specifikus intersticiális pneumonia (NSIP) retikulációs mintázattal, Vörös nyíl: Trakciós bronchiektázia, Lila Nyíl: Kerek üveghomály

2.3.2.2 Rheumatoid arthritis

A teljes légzési szervrendszer érintett lehet, a tüdő parenchyma és hörgőfa gyakran mutat specifikus elváltozásokat melyek befolyással lehetnek a mortalitásra. Az ILD jelentkezhethet az ízületi manifesztációk előtt és után is, rossz prognózisra utal. Leggyakrabban UIP formájában jelentkezik, de ritkán lehet NSIP és OP is. A betegségre jellemző lehet a brochiolitis, ennek jelentkezése tovább ronthatja a beteg tüdőfunkcióját, és rövidítheti a várható túlélést.

2.3.2.3 Dermatomyositis és Polymyositis

A tüdőérintettség mellett a légzőizmok gyulladása is csökkenti a légzésfunkciót. Az ILD leggyakrabban NSIP és OP formájában jelentkezik, ezt követi az UIP és AIP. Legrosszabb a prognózis az idősebb betegpopulációban, akut és subakut exacerbációk jelentkezésekor, valamint alacsony mért vitálkapacitás, amyotrofiás állapot, valamint pulmonális hipertenzió együttes fennállása esetén. A dermatomyositisben gyakran tapasztalt anti-szintetáz szindróma külön figyelmet érdemel, az ILD előfordulása itt kiemelkedően magas lehet [25].

2.3.2.4 Szisztémás lupus erythematosus

Szemben az előzőekben leírt kórképekkel, az ILD előfordulása kevésbé gyakori (3-9%), és gyakran nem a betegség autoimmun komponensével van összefüggésben [26]. Az SLE-ILD leggyakrabban NSIP formájában jelentkezik, legkevésbé gyakori az OP, és a LIP.

2.3.2.5 Kevert kötőszöveti betegség

A legtöbb felnőtt beteg esetében előfordul ILD, a legtöbb beteg azonban tünetmentes. A betegek mégis közel 90%-ban mérhetünk csökkent tüdőfunkciót, leggyakrabban a szénmonoxid diffúziós kapacitása csökken. A mellkas CT vizsgálat során leggyakrabban NSIP látható, a min-tázat nagyfokú átfedést mutat a sclerodermás és polymyositis-es betegek képeivel.

2.3.2.6 Sjögren szindróma

Az ILD a primer Sjögren szindróma leggyakoribb pulmonális manifesztációja, a tüdő-betegségek több mint 60%-a ILD formájában jelentkezik. A leggyakoribb CT lelet a ciszták megjelenése mellett az üveg opacitás, interlobuláris septumok és intersticiális megvastagodás, mely együtt járhat a spirometrián mért vitálkapacitás (functional vital capacity – FVC) és tüdőkapacitás (total lung capacity – TLC) csökkenéssel.

3. A tüdőtranszplantáció és a szisztémás kötőszöveti betegségek

A tüdő transzplantáció az elmúlt évtizedekben széleskörűen elfogadottá vált a végstádiumú tüdőbetegek kezelésében, köszönhetően az immunszuppresszív szerek, valamint a sebésztechnika fejlődésének. Az első sikeres műtétet Dr. James Hardy végezte 1963-ban, mégis, közel két évtized telt el, mire a szignifikáns túlélési eredmények elérhetővé váltak [27]. Az indikáció napjainkban a tüdőbetegségek széles spektrumát foglalja magában úgy, mint (1) légúti, (2) parenchymális és (3) vasculáris tüdőbetegségeket.

A szisztémás kötőszöveti betegségben (connective tissue disease – CTD) szenvedő, gyógyszeres terápiára rezisztens betegek intersticiális tüdőbetegsége (interstitial lung disease - ILD), valamint pulmonális artériás hipertenziója (pulmonary artery hypertension – PAH) ma vezető oka ezen betegek mortalitásának [4]. Jelenleg nincs elérhető vezérfonal, specifikusan ezen betegek tüdő transzplantációjának mérlegelésére, a Nemzetközi Szív és Tüdőtranszplantációs Társaság (International Society of Heart and Lung Transplantation - ISHLT) általános, tüdőtranszplantációt érintő irányelvei a követendők [7]. Ezen ajánlások alapján a CTD-s betegeket **transzplantációs intézetbe kell irányítani**, ha a **2. táblázatban** feltüntetett kritériumok teljesülnek.

2. táblázat: *Tüdőtranszplantációs intézetbe irányítás kritériumrendszere az intersticiális tüdőbetegség (ILD), és pulmonális artériás hipertenzió (PAH) esetén*

ILD	PAH
<ul style="list-style-type: none">• Non-specifikus (NSIP) vagy gyakori intersticiális pneumonia (UIP) (szövetani vagy radiológiai diagnózisa)• Erőltetett vitálkapacitás kevesebb mint 80% vagy a Szén-monoxid diffúziós kapacitása 40%-nál kevesebb• Dyspnoe vagy funkcionális károsodás• Bármilyen nyugalmi oxigénszükséglet• A tüdő-funkció és oxigénszükséglet gyógyszeres terápiája sikertelen	<ul style="list-style-type: none">• New York Heart Association (NYHA) III vagy IV osztályú szívelégtelenség tünetei vasodilatátor terápia ellenére• Gyorsan progresszív betegség• Parenterális vasodilatátor terápia szükséges• Ismert veno-oklúzió betegség vagy pulmonális kapilláris hemangiomatózis

A CTD-k szisztémás természetét figyelembe véve, amennyiben a kritériumok alapján a tüdőtranszplantáció jövőbeni lehetősége felmerül, a vizsgálatok iránya a co-morbiditások, és az extrapulmonális manifesztációk kivizsgálására is irányul, mert ezek szignifikánsan befolyásolják a várható túlélést. Intézetünkben ezen szövődmények várható megállapítására egy multidiszciplináris szakmai csoport működik. A betegek bejelentését követően a regisztrációjuk a rendszerben megtörténik. Majd a részletes kórtörténet felvételt fizikális vizsgálat követi, melyen kiszűrik a látható bőr fekélyeket, calcinózist, perifériás neuropátiát, és/vagy az autonóm diszfunkciót. Orthopnoe a kórtörténetben szintén fontos lehet, a rekeszi diszfunkciók kizárása céljából. Külön figyelmet igényelnek a **gastro-oesophagealis refluxbetegséggel, valamint a nyelőső diszfunkcionális működésével kapcsolatos panaszok**, ezen állapotok részletes vizsgálata és azok elemzése munkacsoportunk feladata és a dolgozatom tárgya is egyben.

2015 júniusáig 55795 tüdő transzplantációt végeztek az Egyesült Államokban, a CTD-s betegek ennek mindössze 0.7%-át tették ki [28]. Ez az alacsony szám visszavezethető arra, hogy a CTD minden altípusa szisztémás betegség, gyakran több szervet érint, és a transzplantáció több ponton kontraindikált lehet. Az ISHLT a következőkben foglalta össze a transzplantáció kontraindikációit [7]:

A tüdőtranszplantáció abszolút kontraindikációi:

- Súlyos máj és vesebetegség
- Szívelégtelenség és csökkent szisztolés funkció
- Krónikus fertőzés magas virulenciájú kórokozó által
- Mycobacterium tuberculosis infekció
- Súlyos mellkasfal vagy gerinc deformitás
- II-es vagy III-as fokú elhízás, testtömegindex (body mass index – BMI) $\geq 35\text{kg/m}^2$
- Aktív nikotin dependencia

- Pszichológiai zavar vagy pszichiátriai betegség, ami lehetlenné teszi a megfelelő kooperációt
- Gyenge rehabilitációs potenciál
- Progresszív neuromuszkuláris betegség
- Aktív malignus betegség az elmúlt 2 évben (kivéve bőr basalioma, és bőr laphám carcinoma)
- Malignus daganatok a kórtörténetben (az elmúlt 5 évben) melyek különösen hajlamosak a tüdőben az áttét képzésre: Emlő tumor (> stádium 2), extrakapszuláris vesesejtes carcinoma, vastagbél daganat (> Duke A) és melanoma malignum (> III stádium)

A tüdőtranszplantáció relatív kontraindikációi

- Előrehaladott életkor (a transzplantációs intézetek egyedi mérlegelése itt megengedett)
- I. fokú elhízás (BMI 30-34.9 kg/m² között)
- Súlyos alultápláltság (BMI 18.5 kg/m² alatt)
- Súlyos szisztémás osteoporosis
- Korábbi kiterjedt mellkasi műtét
- Mechanikus ventiláció és extrakorporális oxigenizáció
- Magas rezisztenciájú virulens baktériummal kolonizált beteg
- Hepatitis B vagy C infekció
- HIV infekció
- Burkholderia cepacia vagy Burkholderia gladioli, vagy multirezisztens mycobactérium tályog

-Koronária betegség, mely a transzplantációt megelőzően nem kezelhető megfelelően gyógyszeresen vagy stent beültetéssel

-Olyan co-morbiditás, mely nem kezelhető megfelelően (hipertenzió, gastro-oesophagealis refluxbetegség, gastroduodenális fekélybetegség, centrális vénás obstrukció)

A **transzplantációs listára történő felvétel** esetén nincs külön kritériumrendszer a CTD-ben szenvedő betegek számára. Az abszolút és relatív kontraindikációk kizárása, illetve mérlegelése után a listára kerülés függ a betegség alaptermészetétől, a műtét utáni komplikációk valószínűségétől, valamint az ISHLT vezérfonalában megfogalmazottaktól (**3. táblázat**).

3. táblázat: *A tüdőtranszplantációs listára kerülés feltételei az ISHLT ajánlásai alapján intersticiális tüdőbetegség (ILD), és pulmonális artériás hipertenzió (PAH) esetén*

ILD	PAH
<ul style="list-style-type: none">• Az erőltetett vitálkapacitás $\geq 10\%$-os csökkenése 6 hónapon belül• A szénmonoxid diffúziós kapacitásának $\geq 15\%$-os csökkenése 6 hónapon belül• Spontán perifériás oxigén szaturáció 88% alá esik, vagy a 6 perces járástávolság 250 méter alá esik, vagy 6 hónap alatt több mint 50 méterrel csökken.• PAH detektálása a jobb szívfél katéterezés vagy echocardiogram során• Hospitalizáció csökkent pulmonális funkció, pneumothorax, vagyILD exacerbáció miatt	<ul style="list-style-type: none">• New York Heart Association (NYHA) III vagy IV osztályú tünetek fennállása minimum 3 hónapig prosztanoidot is tartalmazó gyógyszeres kezelés ellenére• Cardiac index kevesebb mint 2 liter/perc/m²• Medián jobb pitvari nyomás >15 Hgmm• 6 perces járástávolság kevesebb mint 250 méter• Vérköpés, pericardiális folyadék, jobb szívfél elégtelenség egyértelmű jelei

A CTD-vel diagnosztizált betegek gyakran kerülnek látótérbe transzplantációs intézeteknél relatív stabil általános állapotban, a listázási kritériumrendszer pár pontját teljesítve. Ezen betegek szoros követése javasolt, a diagnosztikus tesztek megisméltése minimum évente esedékes. A tüdőtranszplantációs listára kerülő betegek esetében szükségesen elvégzendő vizsgálatok mellett (**3. táblázat**), a CTD-s betegeknél kiegészítő vizsgálatokat is alkalmazunk a co-morbiditások kizárására, ezek listája a (**1. szövegdooban**) olvasható.

Külön kiemelendő, hogy a CTD-s betegnél a HLA I-es és II-es osztályú fehérjéi gyakran emelkedett szérum szintet mutatnak. Ez azért probléma, mert a számított panel-reaktív antigén szintek emelkedésével a fokozott immunreakció veszélye hiperakut kilökődéshez vezethet. A donor tüdők egy jelentős része ezért dacára az életkor, a nem, és a méretegyezésnek, nem alkalmas a recipiens számára, mely következményesen a recipiens várólistán eltöltött idő megnyúlását vonja magával. A deszenzitizációs megközelítés szerint a HLA antitesteket a szenzitizált recipiensben szupresszálják. A deszenzitizáció egyéb lehetőségeit az **1. szövegdoob** ismerteti.

I. szövegdoxoz: *A szisztémás kötőszöveti betegek (CTD) tüdő transzplantációt megelőző kivizsgálásának folyamata (A Norton Thoracic Institute engedélyével – [8])*

A tüdő transzplantációs kivizsgálás

- **Konzultációk**
 - Transzplantációs pulmonológus
 - Transzplantációs sebész
 - Transzplantációs pszichiáter
 - Szociális munkás
 - Pénzügyi tanácsadó (USA-ban)
 - Gyógytornász
 - Gyógyszerész
 - Táplálkozási tanácsadó
- **Laboratóriumi vizsgálatok**
 - Teljes vércép
 - Tejes metabolikus profil
 - Szerológiai vizsgálatok (HIV, Hepatitis B és C, Cytomegalovírus, EBV, Toxoplazmózis, syphilis)
 - Vizelet drog teszt
 - Vakcinációs kórtörténet
 - Panel-reaktív antitestek
- **Élettani paraméterek vizsgálata**
 - Spirometria, diffúziós kapacitás
 - Artériás vérgáz vizsgálat
 - 6 perces járástávolság
- **Képalkotó vizsgálatok**
 - Mellkas CT vizsgálat
 - Ventillációs-perfúziós vizsgálat
 - SNIFF teszt (rekeszizom fluoroszkópia)
 - Carotisok doppler vizsgálata
 - Femoralis ultrahang vizsgálat
- **Szívérrendszeri vizsgálatok**
 - Bal szívfél katéterezés
 - Jobb szívfél katéterezés
 - 2D echocardiogramm
- **Nem és életkor specifikus vizsgálatok**
 - Mammográfia
 - Papanicolau teszt
 - Colonoszkópia
 - DEXA vizsgálat (osteoporosis)
- **Gastroesophagealis reflux kivizsgálás**
 - Oesophago-gastro-duodenoszkópia
 - Magas felbontású manometria
 - 24h pH mérés
 - Bárium nyelés vizsgálat
 - Gyomorürülési vizsgálat

Kiegészítő vizsgálatok CTD-vel diagnosztizált betegek esetében

- **Trans-esophagealis echocardiogram**
 - A szív funkció megítélésére különösen SSc betegek esetén
- **Cardialis MR vizsgálat**
 - Szívérintettség kizárására különösen SSc betegek esetén
- **Laboratóriumi vizsgálatok**
 - CTD szerológiai vizsgálatok, myositis pannellel (különösen a nem differenciált betegségek esetén)
 - RNS polimeráz III teszt (a vesekéreg esélye magas SSc-ben)
 - Myositis markerek, kreatinin foszfokináz, és aldoláz
- **A rekeszizom funkció megítélése**
 - Ülő-fekvő spirometria
 - Maximális inspiratorikus nyomás
 - Maximális expiratorikus nyomás
 - Rekeszizom ultrahang, elektro-myográfia

A deszenzitizáció lehetőségei

- **Antitestek**
 - Alemtuzumab (monoklonális)
 - Eculizumab (monoklonális)
 - Rituximab (monoklonális)
 - Antithymocyt globulin (poliklonális)
 - Intravénás immunoglobulin (poliklonális)
- **Gyógyszerek**
 - Bortezomib
 - Cyclophosphamide
- **Beavatkozások**
 - Plazmaferezis
 - Splenectómia

3.1 Lung Allocation Score (LAS)

A tüdő transzplantáció sikerességében fontos szerepe van a 2005 májusában a Szervbeszerzési és Transzplantációs Hálózat (Organ Procurement and Transplantation Network - OPTN) által kifejlesztett tüdő allokációs pontrendszernek (lung allocation score – LAS), mely alapjaiban változtatta meg a donor tüdők elosztását az Egyesült Államokban [3]. A rendszer bevezetése előtt a donorszervek elosztásában jelentős különbségek mutatkoztak a különböző intézetek eltérő szabályozása miatt, a donorselekción leginkább a várólistán eltöltött idő befolyásolta. A társaság célja a (1) a várólistán bekövetkező halálozások csökkentése (2) a post-transzplantációs túlélés növelése (3) valamint biztosítani a rendelkezésre álló donor szervek egyenlő elosztását. A LAS az USA-ban minden aktív, tüdőtranszplantációra váró, 12 évnél idősebb beteg esetében megállapításra kerül.

Az LAS egy súlyozott beosztás, ami egy 0-100 pontig terjedő skálán mutatja be a betegek várható túlélését a diagnózist követő 1 évben a várólistán, valamint 1 évben a transzplantációt követően (a magasabb pontszám jobb post-transzplantációs prognózist vetít előre). A 12 évnél fiatalabb betegek pontszáma automatikusan 100, ezen beteg gyermekek prioritást élveznek. A transzplantációt végző orvosnak és betegnek természetesen lehetősége van továbbra is elutasítani a felajánlott donor tüdőt.

A pontszám kiszámításához szükséges adatok [3]:

- Születési idő
- Tüdőbetegség diagnózisa
- Magasság és testsúly
- Diabétesz diagnózisa fenn áll-e
- Állandó kiegészítő oxigén terápia jelenléte

- 6 perces járástávolság (következtetett érték is lehet, 8 hétig érvényes)
- Pulmonális artériás szisztolés nyomás
- Pulmonális artériás átlag nyomás
- Erőltetett vitálkapacitás
- Szérum kreatinin szint
- Átlag pulmonális kapilláris wedge nyomás
- Funkcionális állapot
- Asszisztált lélegeztetés szükséges-e
- Jelenlegi legalacsonyabb és legmagasabb PCO₂

Kiegészítő LAS adatok, melyeket Európában meg kell adni [29]:

- Bilirubin
- A ventiláció időtartama
- Coagulopátia, alvadási paraméterek
- Esetleges extrakorporális O₂ terápia
- 6 perces járástávolság végén mért oxigén szaturáció

Az Egyesült Államokban és Európa egyes országaiban jelenleg érvényes szabályozás szerint a pontszám meghatározását követően az alábbi szabályok érvényesek [30]:

A, Alacsony LAS (<50 pont)

A pontszám 90 – 180 napig érvényes (országától függően), majd a vizsgálatokat meg kell ismételni, ellenkező esetben a beteg pontszáma automatikusan 0 lesz. Véletlenszerű auditokkal ellenőrzik a transzplantációra váró betegek pontszámának hitelességét.

B, Magas LAS (≥50 pont)

A pontszám 8 napig érvényes, majd frissíteni kell a klinikai adatokat, ellenkező esetben a beteg pontszáma automatikusan 0 lesz. Amennyiben a transzplantációra sor kerül, minden eredeti hiteles dokumentumot be kell mutatni.

C, Kiemelkedően magas LAS

Ritka esetekben előfordul, hogy a számított LAS nem tükrözi a megfelelő értéket a transzplantáció várható túlélésének megítélésére. Ebben az esetben egyedi elbírálást kell benyújtani. Amennyiben a kiemelkedően magas LAS megállapításra kerül, az 8 hétig érvényes, majd a kért meg kell ismételni.

A nyers pontszám kiszámítása az adatok alapján bonyolult képlet szerint történik. A LAS és a rendszer lehetővé tette a transzplantációs számok emelkedését, és javította a várható postoperatív túlélést az elmúlt 15 évben [31]. A LAS további változásokat hozott magával, idősebb és súlyosabb betegek is áteshettek transzplantáción, valamint bizonyos betegségek esetében (pl. IPF, vagy akár CTD miatt bekövetkezett PAH és ILD) jelentősen emelkedett a transzplantáltak száma [32].

3.2 Tüdő transzplantáció a gyakorlatban

3.2.1 A tüdőtranszplantáció típusai [33]

Műtétechnikai szempontból megkülönböztetünk egy oldali (single lung transplantation - SLT) és kétoldali (bilateral lung transplantation -BLT) tüdőtranszplantációt. A BLT indikációi közé tartoznak a (1) kétoldali szuppuratív betegségek, mint a cisztás fibrózis, és a bronchiektázia, a (2) COPD nagy kétoldali bullózus elváltozással, vagy kétoldali bronchiektáziával, (3) az IPF reguláris bakteriális és fungális kolonizációval, valamint I-es típusú artériás hipertenzióval. A

SLT indikációi közé tartozik az (1) IPF PAH-val vagy anélkül, illetve (2) idős COPD-s beteg kétoldali bullák nélkül. Kórházunkban a BLT-t részesítik előnyben, a vizsgálatban szereplő betegek mindegyike BLT-n esett át.

3.2.2 A donorválasztás főbb szempontjai

A donorválasztás jelenlegi szempontrendszere a tüdőtranszplantáció kezdetén, empirikus úton került meghatározásra. Több centrum esetében ma már kibővített donor kritériumrendszereket (extended donor criteria -EDC) használnak hasonló túlélési eredményekkel [34]. Az eredeti, konzervatív kritériumrendszer az alábbiakat foglalta magába [35]:

- A donor életkora 55 év alatt legyen
- Nem, vagy keveset dohányzott a kórelőzmény szerint
- A pulmonális artériás oxigén 100% FiO₂-re vonatkoztatva > 300 mmHg
- Mellkasi trauma nem érte
- Nincs bizonyíték aspirációra
- Nem történt korábbi mellkasi műtét vagy szívműtét
- A donorból vett Gram festés nem mutat organizmust
- Nincs purulens váladékozás a bronchoszkópián (negatív bronchoszkópiás lelet)
- Vércsoport kompatibilitás
- Intubációs idő kevesebb, mint 5 nap
- Minimális ischaemiás idő

A szigorú kritériumoknak, valamint a LAS-nak köszönhetően a post-operatív túlélés ugyan jelentősen megemelkedett, ezzel párhuzamosan azonban elmondható, hogy a világszerte felkínált donor tüdők mindössze 15-20%-a kerül transzplantálásra.

Leggyakrabban a transzplantált tüdők olyan egyénektől származnak, akiknél bizonyított az agyhalál (donors after brain death - DBD). Ezen betegeknél a donorszerv menedzsment hatékonyabban kivitelezhető. A szívmegállás után felhasznált donor tüdők (donors after cardiac death – DCD) széleskörben elterjedtek napjainkban, számuk egyre emelkedik, és a közelmúltban publikált eredmények is biztatóak [36]. Definíció szerint azon betegeket soroljuk ide, akiknél az agyhalál nem bizonyított, a keringési rendszer azonban leáll. Jelenleg a DCD donorok az összes donorok 20%-át teszik ki. A post-transzplantációs túlélés, valamint a post-transzplantációs bronchiolitis obliterans szindróma és primer graft diszfunkció tekintetében a DBD donorokhoz hasonló eredmények láttak napvilágot az elmúlt években [37]. A DCD donor típusától függően 4 kategóriát különböztetünk meg (Maastricht kategóriák [38]):

I. kategória (nem kontrollált): Kórházon kívüli halálozás, mely során újjáélesztési kísérlet nem történt. Az elhunytat a sürgősségi osztályra kell szállítani, és amennyiben a meleg ischaemiás idő nem haladja meg a 45 percet (warm ischaemic time - WIT a keringésleállástól a kihülés megkezdődéséig) a transzplantációra alkalmasság mérlegelhető.

II. kategória (nem kontrollált): Az újjáélesztés közben kórházba érkező beteget amennyiben halottá nyilvánítják (sikertelen reszuscitáció miatt) szóba kerül a donáció. A Maastricht kritérium egy 10 perces nyugalmi periódust javasol, hogy az agyhalál beálltáról megbizonyosodjon a kezelő személyzet, ez azonban országonként eltérő (USA – 2 perc, Olaszország – 20 perc). Egyes országokban az alábbi alkategóriák léteznek:

IIa. Az újjáélesztés már a kórházon kívül, a sürgősségi osztályra érkezést megelőzően sikertelen, de erre egyértelmű kísérlet történt

IIb. Az újjáélesztés a kórházban kezdődik, de sikertelen kimenetelű

III. kategória (kontrollált): „kivárt” keringésmegállás. Azon betegek esetében fordul elő, akiknél életfenntartó terápiákat szüntettek meg (általában a keringéstámogató eszközöket), mert azoktól javulás nem várható. A döntést különböző országokban működő etikai bizottságoknak kell meghozni. A kategória azért tekinthető kontrolláltnak, mert az ischaemiás idő kellően lerövidíthető, hogy a donorszervek begyűjthetők legyenek.

IV. kategória (kontrollált/nem kontrollált): keringésmegállás egy olyan betegnél, akinél korábban beállt az agyhalál.

3.2.2.1 Donorszerv menedzsment

3.2.2.1.1 Donor menedzsment a szervkivétel előtt

A donormenedzsment elsődleges célja, a beültetendő szervek stabilitásának fenntartása úgy, hogy a lehető legtöbb szerv legyen alkalmas a transzplantációra. A donor tüdő esetében az alábbi ajánlások váltak széles körben elterjedté (**4. táblázat** - Munshi és tsai. alapján [39]):

4. táblázat: *Donor menedzsmenttel kapcsolatos ajánlások tüdőtranszplantációt megelőzően*

Ventilláció	Hemodinamika	Gyógyszeres terápia
Tidal volume: 6-8 ml/kg	Folyadék pótlás az euvoémia elérésére	Methylprednizolon 15mg/kg
FiO ₂ : 50%	A cél CVP 6-8 Hgmm közötti	Vazopresszin/dezmopresszin diabétesz insipidus kezelésére (100-200 ml/h)
Zárt körű tracheális szívás	Első vonalas kezelés: Vazopresszin	Pajzsmirigy hormon pótlás (T4)
PEEP: 8-10 H ₂ Ocm	Másod-Harmadvonalas kezelés: alfa-1 agonista (noradrenalin és adrenalin használatával)	
Alveolus toborzó manőverek alkalmazása	Dopamin a cardiális diszfunkció kezelésére	

Rövidítések: FiO₂ – Belélegzett levegő oxigénaránya, CVP – centrális vénás nyomás, PEEP – Kilégzés végén mért csúcsnyomás

3.2.2.1.2 Donor tüdő eltávolítása és megőrzése [40]

3.2.2.1.2.1 A DBD donor tüdő eltávolítása

Az eltávolítás előtt minden esetben ellenőrizni kell az artériás vérgázparamétereket, a légúti nyomásokat, valamint bronchoszkóppal ellenőrizni kell, hogy nincs-e jele aspirációnak vagy endobronchiális lézióknak. A preoperatív bronchoscopy jelentősége továbbá, hogy megtisztítsa a hörgőfát az esetleges reziduális szekréumoktól, maximális alveolus nyitást érjen el, hogy a konzerváló folyadék tüdőbeli eloszlása egyenletes legyen. A műtéti bemetszés medián sternotómiából történik, a pleurális teret megnyitjuk, és átvizsgáljuk. Az atelektázias területeket gyengéd masszírozás közben átlélegeztetjük miközben az aneszteziológus emeli a lélegeztetésnél szükséges nyomást (max. 30 H₂Ocm-ig). Alapos inspekciót követően, ha meggyőződünk arról, hogy makroszkóposan a tüdő alkalmas a transzplantációra, megnyitjuk a pericardiumot, kireparáljuk a véna cava superiorit az oszlásig, majd a felszálló aortát és az artéria pulmonalisokat. Dohányzacskó öltést helyezünk a fő pulmonális artériába (a pulmonális billentyű és a bifurkáció közé), hogy a behelyezendő kanül helyét biztosítsuk. A beteget heparinizáljuk 3-5 perccel a kanülálás előtt (300 NE/ttkg). Behelyezzük a kanült (ügyelve arra, hogy az a. pulmonalis-ok oszlása előtt legyen a vége, elkerülve ezzel az egyik tüdő hyperperfundálását) majd a jégen, a szív magasságában elhelyezett Perfadex® (XVIVO Perfusion, Göteborg, Svédország) oldatot csatlakoztatjuk. A tüdőkonzerváló folyamat kezdeként egy bolus prosztoglandin E1-t (500 mikrogramm 10 ml 0.9%-os sóban oldva) juttatunk a kanülbe. Amikor a vérnyomásesést detektáljuk, a prosztoglandin hatása szisztémásnak tekinthető, az aortát kirekesztjük, majd ligáljuk a véna cava superiorit és inferiorit. A bal szívpitvaron 2 cm-es lyukat képzünk, majd a cardioplegia következik. A tüdőmegtartó folyadékot (Perfadex®) beadjuk, a gravitációs nyomás segítségével. A szívet

eltávolítjuk. A retrográd flush-t a tüdőkonzerváló folyadékkal minden pulmonális vénában kivitelezük, Foley katéterek segítségével. A pulmonális szalagokat átvágjuk, a tüdőt mobilizáljuk, majd mediasztinális disszekciót végzünk, és ellátjuk a vena azygos-t is. A trachea-t két varratsorral proximálisan zárjuk (közel a gégehez amennyire lehetséges) hogy megelőzzük a kontaminációt. Az eszköz, amivel átvágjuk a tracheát fertőzöttnek tekintendő, és a műtét során a továbbiakban nem használható. A tüdőblokkot ezután eltávolítjuk, jégre tesszük és újabb inspekciót végzünk. Az előre elkészített tálcán a tüdőt egy zsákba tesszük melyet előre töltünk 3l Perfadex[®] oldattal (jeget a zsákba tenni tilos, mert fagyási sérüléseket okozhat).

3.2.2.1.2.2 DCD donor tüdő eltávolítása

Amennyiben a donor szívmegállásban hal meg, a transzplantációs team a műtőben várja a beteg érkezését. A beteget heparinizáljuk a műtőbe érkezés előtt. A donort re-intubáljuk. A ventilációs beállításokat az alábbiak szerint állítjuk be: FiO₂-t 50%-ra a PEEP-et 5 cmH₂O-re a Tidal Volume 8 cm³/kg-ra. A bronchoszkópiát és sternotómiát szimultán végezzük. Az eljárás további része megegyezik a DBD eljárásnál leírtakkal, azzal a különbséggel, hogy a prosztaglandin-E1 injekciót követően szívkompressziót kell végeznünk, mivel pumpafunkció nem áll rendelkezésre.

3.2.2.1.3 Donorszerv menedzsment a szervkivételt követően

3.2.2.1.3.1 Konvencionális menedzsment

Az eltávolítás lényege a statikus hűtés. Csökkenti a sejtm metabolizmust és aktivitást, ezáltal az oxigén és adenzin trifoszfát felhasználást, lassítja a szerv állapotának romlását, megelőzi

az ödéma és a sejtkárosodás kialakulását [41]. Napjainkban leggyakrabban a hűtés mellett alacsony kálium tartalmú dextrans és glükóz oldatokat használnak a tüdő megőrzésére (pl. Perfadex® oldat), centrumunkban is ez vált elterjedté. Ezen oldatok leggyakrabban hypothermiásak (15 Celsius fok körüli hőmérsékletűek) és leggyakrabban retrográd úton (a vénák felől, 250ml/pulmonális véna), mérsékelten inflált állapotban kerülnek a donorszervbe műtét során (elkerülve a repülőgépes szállítás során esetlegesen bekövetkező barotraumát, mely a hyperinfiltrát tüdőnél megfigyelt jelenség). Az ideális szállítás közbeni tárolási hőmérséklet maximum nyolc Celsius fok. A prostaglandin-E1 szintén fontos, vazodilatációt fokozó és gyulladáscsökkentő hatása miatt.

3.2.2.1.3.2 Ex vivo tüdő perfúzió

Az ex vivo módszer lényege, hogy tovább javítható a tüdő oxigenizációja, valamint normotermiás körülmények között megfelelő ventiláció és perfúzió is elérhető. A módszert Steen és tsai. [42] fejlesztették ki 2005-ben, amikor egy 19 éves férfibeteg balesetben elhunyt, és a donorszervet alkalmatlannak nyilvánították. 17 órán keresztül képesek voltak megőrizni, és extrakorporális oxigenizációval gyógyítani a tüdőt úgy, hogy transzplantációra alkalmas legyen. A szervet végül egy 70 éves férfi kapta meg, aki 11 hónappal később más okból halt meg, de a 3 hónapos post-transzplantációs kivizsgálás során kilökődés nem jelentkezett. A tanulmány alapján a torontói csoport kidolgozott egy mesterséges rendszert, mellyel a tüdő akár 12 óráig biztonságosan perfundálható, és esetlegesen gyógyítható is, a szervezeten kívül. A munkacsoport továbbá ajánlásokat fogalmazott meg a módszerrel kapcsolatban. Ennek összefoglalása az **5. táblázatban** látható [43].

5. táblázat: Az ex-vivo tüdő perfúziójára és ventilációjára vonatkozó ajánlások

Perfúzió	Ventilláció
Cél: 40%-os cardiac output	Volumen kontroll mód
Indító: 150ml/perc	Tidal volume: 7ml/kg
A. pulmonális nyomás < 15 Hgmm	Légzésszám: 7/perc
Bal pitvari nyomás: 3-5 Hgmm	PEEP: 5 H ₂ Ocm
Centrifugális pumpa	FiO ₂ : 21%
2 liter Steen [®] oldat	

Rövidítések: FiO₂ – Belélegzett levegő oxigénaránya, PEEP – Kilégzés végén mért csúcsnyomás

A sérült donor tüdők megmentésének esélye jelentősen megnövekedett a szervek normotermiás perfúziójával [44].

3.2.2.1.3.3 Hordozható ex-vivo perfúzió

Warnecke és tsai. [45] prezentálták az első ex-vivo rendszert, ami alkalmas volt a donor-tüdő normotermiás transzportjára. A közelmúltban jelentett eredmények a módszer továbbfejlesztett változatával (Organ Care System Trademark, Transmedics, Inc. Andover, Massachusetts, USA) biztatóak, de az adatok széleskörű feldolgozása folyamatban van (EXPAND Lung Pivotal Trial [46]). Megjegyzendő azonban pre-ex vivo. és a post-ex vivo hűtés továbbiakban is szükséges, és az egyes cégek által előállított rendszerek között jelentős különbségek lehetnek.

3.2.2.2 Lehetséges nehézségek donor műtét során

3.2.2.2.1 Donor instabilitás

Amennyiben a DBD donor hemodinamikailag instabillá válik a műtét során a DCD donoroknál leírtak szerint célszerű végrehajtani az eltávolítást. Egyes esetekben célszerű az aorta

korai lekötése és a perfúziós oldat gyors áramoltatása a tüdőkbe, hogy elkerüljük a donorszerv sérülését.

3.2.2.2.2 Veleszületett rendellenességek

A tracheális bronchus (a lakosságon belüli gyakorisága 0.1 és 5% között változik [47]) és az aberráns pulmonális vénás visszaáramlás (a lakosságon beüli gyakorisága 0.4 és 0.7% között változik [48]) jelentik a leggyakrabban tapasztalt nehézséget a donorkivétel során. Ezek azonban nem egyértelmű kontraindikációi a donorszerv eltávolításának, nagy volumenű centrumok eltérő sebészi technikákat dolgoztak ki a sikeres transzplantáció érdekében.

3.2.2.2.3 Korábbi mellkasebészeti beavatkozások

A korábbi mellkasebészeti beavatkozások során összenövések keletkezhetnek, melyek nehezíthetik az eltávolítást. Gondosabb feltárás és disszekció szükséges, de a szervkivétel legtöbbször sikeresnek bizonyul.

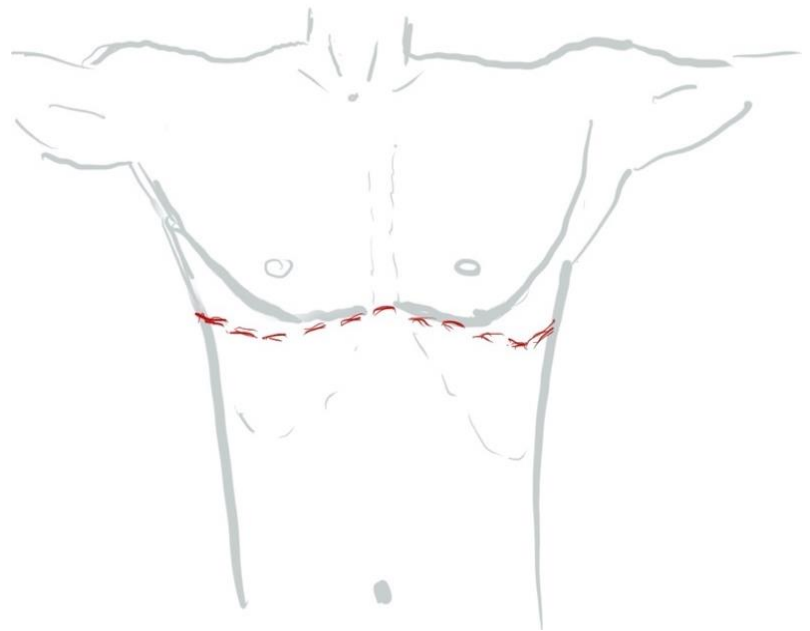
3.2.3 Recipiens menedzsment, a tüdőtranszplantáció menete

A vizsgálaton átesett összes beteg bilaterális tüdőtranszplantáción esett át. Az intubáció előtt a recipiens centrális vénás (v. jugularis-ba) és artériás kanüljét behelyezzük, valamint Swan-Ganz pulmonális artériás katétert vezetünk be. Az intubáció kétlumenű tubussal történik (Carlens intubáció) melynek pozícióját bronchoszkóppal ellenőrizzük. A beteget háton fekvő helyzetben pozicionáljuk, szabályos lemosást és izolálást követően és Clamshell thoracotómiát, vagy oldalanként anterior thoracotómiát végzünk. A metszésvezetés az előbbi esetben a negyedik intercostalis régióban történik (**2. ábra**).

A transzplantációt a kevésbé perfundált (rosszabb állapotú) oldallal kezdjük. Clamshell thoracotómia esetén az a. és v.

mammariát ligáljuk, a sternumot fűrészszel átvágjuk. A retraktorokat behelyezzük. Elvégezzük a hiláris disszekciót, a bal oldalon különös óvatossággal, hogy megóvjuk a n. laryngeus recurrenst. Vasculáris varrógépekkel ellátjuk a pulmonális artériát, majd a v. pulmonalis superior, és a lig. pulmonale

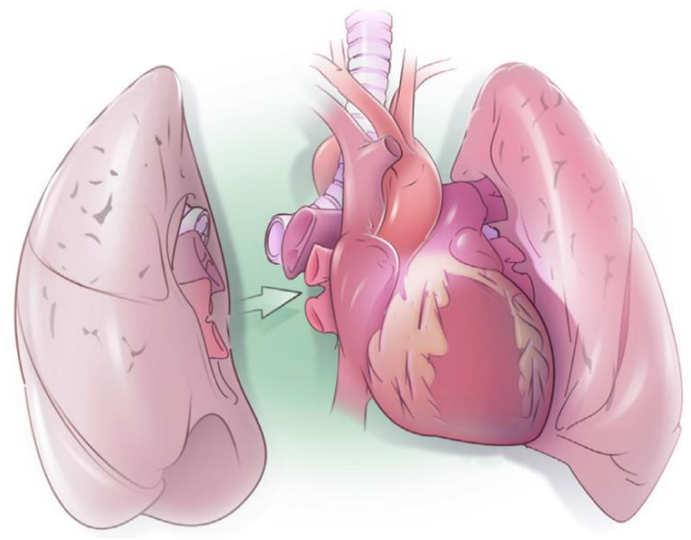
2. ábra. A clamshell thoracotomia sematikus ábrája



inferriort felszabadítva a vena pulmonalis inferiori disztálisan amennyire csak lehet. A bronchust felszabadítjuk, és a porcot kauterrel átvágjuk.

3. ábra. A tüdőtranszplantáció sematikus ábrája - a Norton Thoracic Institute engedélyével

A rezekciós szélt szikével korigáljuk, két tartóöltést helyezünk be és átvágjuk a hátsó falat. Az erekkel ellentétben a bronchusokon a carinától rövid távolságban végezzük el a disszekciót,



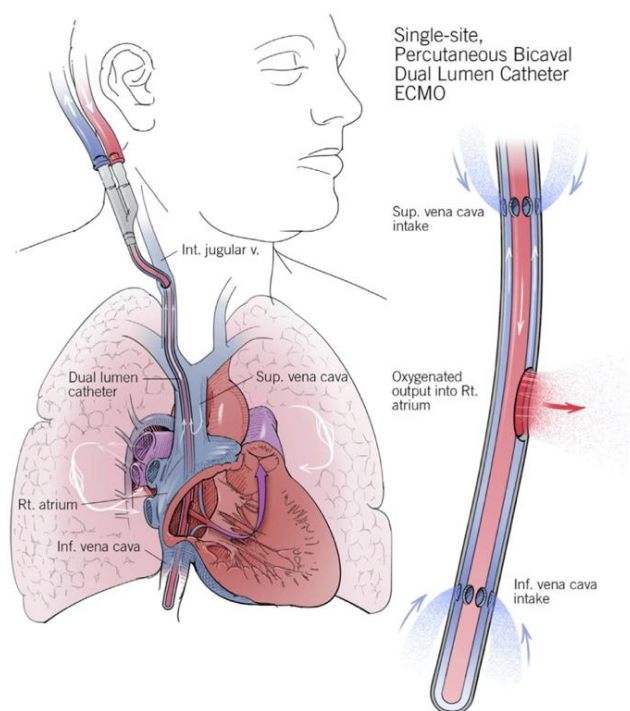
hogy mediasztinalizáljuk az anasztomózist. A váladékot a bronchusból leszívjuk, majd a pericardium behasításával tovább mobilizáljuk a hilum pulmonale-t. A beteg tüdőt eltávolítjuk. A donor bronchust megnyitjuk, és körülbelül egy gyűrű távolságra elvágjuk ügyelve a bronchust

körülvervő zsírszövet épségére. A mellüregbe hűtőtakarót fektetünk, majd behelyezzük donortüdőt (**3. ábra**).

A bronchus varratot készítjük el először, a membranosus szövetet 4-0-ás tova futó, a porc szakszt, 4-0-ás csomós öltésekkel varrjuk. A varratsort bronchosccoppal azonnal ellenőrizük, a váladékot azonnal leszívjuk. Az artériás varrat és a vénás anasztomózis elkészítése után a hűtő takarót eltávolítjuk, és felfújuk a tüdőt. Az a. pulmonalist részlegesen leszorítjuk, hogy a perfúzió fokozatos legyen, megelőzve ezzel a tüdőödéma kialakulását (kb. tíz perc). Ez azért fontos, mert az a. pulmonalis endothel borítása kifejezetten érzékeny hyperperfúzióra. További tüdőprotektív intézkedésként a beteget nyomáskontroll lélegeztetjük, a PEEP-et öt H₂Ocm-re állítjuk, alacsony FiO₂-vel ventiláltatjuk, valamint a légúti nyomást 20 H₂Ocm-re állítjuk. Az ellenoldali tüdőtranszplantációt hasonlóan végezzük el. A thoracotómiás sebet rétegesen zárjuk.

Azon betegeknél, akiknél műtét előtt súlyos pulmonális hipertenziót diagnosztizáltunk jobb kamra diszfunkcióval, extrakorporális tüdő támogatást (extracorporal membrane oxygenation -ECMO) alkalmaztunk (**4. ábra**). Előnye a levegő-vér kontaktus hiánya, valamint, hogy a donor tüdőt kontrollált, alacsony nyomáson tudjuk re-perfundálni, és kevesebb anti-koaguláns szükséges műtét során. Hátránya, hogy ritka esetekben gyulladást indukálhat [49]. A többféle lehetséges katéter (arterio-venosus, veno-venosus) közül az egyoldali, percután, bicavalis, dual lumenű katétert részesítettük előnyben, tapasztalataink és az irodalmi ajánlások szerint [50] is ez a legelőnyösebb tüdőtranszplantáció során.

4. ábra. Az egyoldali percután bicavalis dual lúmenű katéter és az ECMO alkalmazása - A Norton Thoracic Institute engedélyével



3.2.4 Sebészeti komplikációk

3.2.4.1 Korai postoperatív komplikációk műtétet követően

3.2.4.1.2 Ischaemiás-reperfúziós károsodások

Az ischaemiás-reperfúziós károsodások (hiperakut kilökődés) a postoperatív 72 órában jelentkezhetnek. Közös jellemzőjük az alveoláris károsodás és tüdőödéma kialakulása, mely hypoxiát okoz. A folyamat primer graft diszfunkcióhoz vezet, mely az egyik legsúlyosabb transzplantációval összefüggő szövődmény. Kezelésére nincs hatékony mód, szupportív terápia lehetséges, 30%-ban a beteg halálával végződik. Az ECMO bizonyos esetekben megfontolandó lehet [51].

3.2.4.1.3ÉR anasztomóziissal összefüggő komplikációk

Korai komplikáció, mely általában technikai hiba következménye. Súlyos hypoxia és tüdőödéma esetén gondolni kell rá. Az anasztomózis szűkülete (általában a vénás varratot érinti), valamint trombózisa általában a transzplantáció utáni első órákban jelentkezik, amennyiben a gyanú felmerül, angio-CT vizsgálattal igazolható. A kezelése az obstrukció súlyosságától függ. Enyhe-közepes fokú obstrukciók konzervatív úton kezelhetők, különösen, ha csak egy tüdőt érint a bilaterális transzplantáció során.

3.2.4.1.4Pleurális komplikációk

Pneumothorax, Hemothorax, Chylothorax egyaránt előfordulhat a postoperatív 0-14. napon. Megoldásuk leggyakrabban konzervatív úton történik, kivételt képez ez alól a hemothorax, mely a reoperációk leggyakoribb oka. Pneumothorax esetén bronchosopia elvégzése javasolt, hogy meggyőződjünk arról, hogy a bronchiális anasztomózis ép.

3.2.4.1.5Egyéb korai komplikációk

Pitvarfibrilláció valamint a supraventrikuláris tachyarrhythmia gyakori komplikáció a tüdőtranszplantációval összefüggésben. A tüdőfibrozis, előrehaladott életkor és korábbi szívbetegség növelik a post-operatív arrythmiák kockázatát.

3.2.4.2 Késői postoperatív komplikációk

3.2.4.2.1 Pleurális komplikációk

Empyema a transzplantációt követő 6 hónapon belül előfordulhat, bár nem gyakori. Külön nehézséget okoz a post-transzplantációs immunszuppresszió, mely elfedheti a tüneteket. Gondos kivizsgálás szükséges minden esetben.

3.2.4.2.2 Légúti komplikációk

Nagy esetszámú tanulmányok szerint a bronchiális anasztomózisok 9-13%-ban következnek be szövődmény. A teljes és részleges dehiscencia szerencsére ritka, a tünetek pneumothorax és subcután emphysema képében jelentkezhetnek. A diagnosztika CT segítségével történik (100%-os szenzitivitás, és 95%-os specificitás jellemzi [52]). Sok esetben az egyetlen megoldást a reoperáció jelent, melynek a prognózisa kifejezetten rossz. Alternatívaként egyes centrumok fém stenteket ültetnek be jó eredménnyel [53]. A gyógyulás ellenőrzése bronchoscopiával történik. Az anasztomózisok szűkülete gyakoribb probléma, általában a transzplantáció után három hónappal jelentkeznek. Két formáját különböztetjük meg, a valódi anasztomózis szűkületet, illetve a post-anasztomotikus szegmentális bronchus szűkületet. Enyhe és közepes szűkületek biztonságosan kezelhetők bronchoscopy során ballon dilatációval. Biztonságos beavatkozás, kevés szövődménnyel, azonban az ismételt tágítás során hegesedés alakulhat ki. A fibrózis esetén a szűkület különböző anyagú stentekkel áthidalható. Célszerű eltávolítható szilikon stentet alkalmazni, melyet a szűkületből 2-3 hónappal később a gyógyulást követően eltávolíthatunk. Amennyiben ezen módszerek nem vezetnek eredményre, a szűkületek megoldására sebészeti beavatkozás válhat szükségessé.

4. Felsőtápcsatornai vizsgálatok részletezése (transzplantáció előtt és után)

4.1 Ambuláns pH vizsgálat

Az ambuláns nyelőcső pH mérés vizsgálat a refluxbetegség diagnosztikájában kiemelkedő jelentőséggel bír. A módszer lényege (függetlenül attól, hogy katéteres, vagy vezeték nélküli rendszerről van-e szó), hogy a nyelőcső disztális harmadában intraluminálisan elhelyezett érzékelő segítségével a pH érték változását detektáljuk egy előre meghatározott (általában 24 vagy 48 órás) időintervallum során. A módszer első leírója az Egyesült Államokból származó Spencer 1969-ben [54] majd Johnson és DeMeester [55] 1974-ben. Az utóbbi tanulmány kiemelkedő jelentőséggel bír, mai napig az egyik legnagyobb hatású közleménynek tekinthető a témában. Különböző súlyosságú refluxbetegek adatait hasonlították össze egy egészséges (mindössze 15 főből álló) kontrollcsoport adataival. A savas refluxot a kevesebb, mint 4.0-ás pH értéknél definiálták, mert ez (1) egyértelműen különbözött a normál nyelőcső pH-tól (melynek értéke a 7-es pH értékhez áll legközelebb), (2) a pepszin, melyet a gyomornedv legkárosabb komponensének tartanak általában inaktiválódik a 4-es pH felett, valamint (3) a 4-es érték jó korrelációt mutatott a reflux betegséghez köthető tünetekkel. Johnson és DeMeester létrehoztak egy pontrendszert hat mérési komponens alapján, mellyel a refluxbetegség súlyosságát és mintázatát is demonstrálták (6. táblázat).

6. táblázat: A 24 órás ambuláns pH mérés normálértékei

Komponens	Átlag	Standard deviáció (SD)	95%-os percentilis
Teljes idő (%)	1,51	1,36	4,45
Álló helyzetben mért (Upright) idő (%)	2,34	2,34	8,42
Fekvő helyzetben mért (Supine) idő (%)	0,63	1,00	3,45
Reflux epizódok száma (n)	19,00	12,76	46,9
5 percnél hosszabb reflux epizódok száma (n)	0,84	1,18	3,45
Leghosszabb epizód (perc)	6,74	7,85	19,80

A vizsgálat befejeztével az adatok kielemezését követően a számítógép segítségével kerül kiszámításra a DeMeester score (normál érték 14.72 pont alatt), melynek szenzitivitása akár 90.2%, specificitása 90.0% is lehet a refluxbetegség vonatkozásában [56]. Napjainkban általánosan elfogadott megállapítás, hogy a 14.72 pontot meghaladó mérés esetén patológiás refluxbetegségről beszélünk. A standard katéter mellett ma már lehetőség van úgy nevezett impedancia vizsgálatokra is, mely során a savas reflux mellett a nem savas pH-jú reflux eseményeket is detektálhatunk (gáz, illetve folyadék halmazállapotú, epés reflux stb.)

4.1.1 A vizsgálómódszerek összehasonlítása: katéteres vs. vezeték nélküli rendszerek [57]

Három évtizeden át a katéteres módszer jelentette az arany standardot a refraktorikus reflux betegség diagnosztikájában. A vizsgálattal összefüggő kellemetlen élmény, és a készülékekkel kapcsolatos általános problémák új, betegek számára jobban tolerálható technológiák kifejlesztését eredményezték, létrejöttek az endoszkóposan beültethető, vezeték nélküli vizsgáló rendszerek, mint pl. a Bravo kapszulák [58]. A módszerek elve azonos, mindkét rendszer számos előnnyel és hátránnyal is bír.

4.1.2 A katéteres módszer

A módszer lényege, hogy kalibrációt követően egy katéteres érzékelőt vezetünk a LES fölé 5 cm-rel orron keresztül, és ebben a helyzetben rögzítjük azt. A pontos mérési pozíció mélysége a nyelőcsőben a vizsgálat előtt elvégzett magas felbontású manometriával állapítható és erősíthető meg. A katéter másik vége egy hordozható kis méretű vevőegységhez csatlakozik, melyen a beteg maga rögzíti:

- 1, a panaszok jelentkezését,
- 2, a lefekvés és felkelés időpontját, valamint
- 3, az étkezéseket a vizsgálat során.

Utóbbi esetben külön felhívjuk a beteg figyelmét, hogy a vizsgált időablakban a nassolást kerülje, lehetőleg a nagyobb étkezéseket részesítse előnyben, hiszen az étkezést követő 30 perc nem része a kiértékelt eredményeknek (elkerülve a fiziológiás reflux, valamint a táplálék pH-jának befolyásoló hatását). A beteg a vizsgálattal párhuzamosan naplót vezet a gép használatáról, és papíron rögzíti a fent leírt eseményeket. 24 óra elteltével a katéter eltávolításra kerül, a vizsgálatot a kezelőorvos kiértékeli, összevetve a naplóban feljegyzetteket, és az eszköz által dokumentált eseményeket. A módszer előnye, hogy pontos, és jól reprodukálható eredményt ad, valamint, hogy a katéteren elhelyezett második csatornával a proximálisabb refluxepizódokat is detektálni képes (kétszatornás rendszer). Ezen utóbbi mérés az esetleges mikroaspirációk szempontjából jelentős, egyes tanulmányok bizonyították az összefüggést a proximális epizódok száma, és a tüdőfunkció ezen okból bekövetkező romlása között [24]. További pozitívum, hogy eltérő katéter alkalmazásával impedancia méréssel is kiegészíthető, mellyel a nem-savas termé-

szetű refluxbetegség is kimutatható. Hátránya, hogy a módszer kifejezetten kellemetlen a betegek számára. Ingerli az orrüreget és a torkot, egyes esetekben nehezen tolerálható, ami az étkezés kerüléséhez, következésképp az adatok torzulásához vezethet. A beteg a vizsgálat alatt többnyire otthon tartózkodik, egyes adatok szerint ez alábecsüli a tényleges „rutin napok” reprezentálását [59].

4.1.3 A vezeték nélküli módszer

A katéteres rendszerek hátrányainak kiküszöbölésére fejlesztették ki a vezeték nélküli módszert. A rendszer a pH-t egy kis méretű kapszula segítségével méri melyet előzetesen a nyelőlőcsőfalhoz rögzítenek gasztroduodenoszkópia során. A kapszula 12 másodpercenként küld adatokat rádió telemetria (433MHz) segítségével a vezetékes rendszerhez hasonló külső egységnek. Mivel a módszer jól tolerálható, ezért a pH hosszabb ideig is mérhető. Széleskörű elterjedése ellenére sincs azonban egyetértés abban, hogy meddig szükséges mérni a pH-t, valamint a tünet asszociált valószínűséget (symptom association probability – SAP) sem sikerült egyértelműen validálni [60]. További tapasztalatunk, hogy mivel a beteghez vezetékkel nem kapcsolódik a külső vevőegység, így a betegek „elfelejtik” azt magukkal vinni, messzebb kerül tőlük, jelkimaradásokat, mérési hibákat okozva. Előfordulhat az is, hogy a kapszula idő előtt „beesik” a gyomorba, és a beteg teljes co-operációjának ellenére a vizsgálat érvénytelen. Intézetünkben megállapodás szerint 24 óránként 16 órának értékelhetőnek kell lennie az érvényes, elfogadható vizsgálathoz.

4.1.4 A vizsgálat jelentősége a tüdőtranszplantáció vonatkozásában a kötőszöveti betegségben szenvedők esetében

Egyes kötőszöveti betegségek (pl.: scleroderma, MCTD) magas prevalenciát mutatnak a refluxbetegség vonatkozásában [61]. Ezen betegek bizonyítottan fokozottan hajlamosak az aspirációra [24]. Egyes vizsgálatok a pepszin jelenlétét mutatták ki a bronchoalveolaris folyadékban mely fokozott kemotaktikus reakciókhoz, valamint a gyulladásos kaszkád felborulásához vezethet [62]. Murthy és tsai. tanulmányukban igazolták [63] hogy a refluxbetegség bizonyítottan csökkenti a korai allograft funkciót és a rövidtávú túlélést, annak ellenére, hogy az akut kilökődés nem volt gyakoribb. A tüdőfunkció csökkenése szignifikánsnak bizonyult, a várt FEV₁ kevesebb volt, mint a refluxbetegségben nem szenvedők esetében (83% vs. 70%). Fisichella és tsai. kimutatták [64], hogy a refluxbetegség súlyossága közvetlen összefüggést mutat ezen betegek hosszútávú túlélésével is. A refluxbetegség és a következményesen kialakuló bronchiolitis obliterans szindróma kapcsolata is többszörösen dokumentált [65], valamint az is, hogy az időben elvégzett refluxműtét csökkenti ennek kialakulását [66]. A 24 órás pH metria elvégzése ezért intézetünkben ezen tanulmányok ismeretében kötelezően elvégzendő vizsgálat a tüdő transzplantációt megelőzően, minden kötőszöveti betegségben szenvedő páciens esetében. A végstádiumú tüdőbetegségben szenvedő kötőszöveti betegek GERD kezelése hasonló az egyéb okból tüdő transzplantációra váró betegek kezeléséhez, de az egyes transzplantációs központok eltérő stratégiákat követhetnek.

Intézetünk a következő ajánlásokat fogalmazta meg a patológiás refluxbetegség vonatkozásában [8]:

1. A GERD agresszív gyógyszeres kezelése (proton pumpa gátlók alkalmazása) transzplantáció előtt és után

2. Konzervatív intézkedések részeként a pre-transzplantációs időszakban a fektetés 45 fokos szögben javasolt

3. Anti-reflux műtét elvégzése azon betegeknél, akiknél a kórtörténet lassabb progressziót feltételez. Intézetünk a parciális fundoplikációt preferálja az együttesen fennálló esetleges dysmotilitás miatt. A hiatus oesophagei rekonstrukcióját minden szükséges esetben egyidejűleg elvégeztük.

4. GERD és aperisztaltikus nyelőcsőtest funkció együttes fennállása esetén megfontolandónak tartjuk a két lumenű gastro-jejunostomiás tubus levezetését, és a jejunális táplálást, hogy csökkentsük az aspiráció valószínűségét és az allograft diszfunkciót tüdőtranszplantáció után. A post-transzplantációs 1-3 hónapig terjedő időszakban a per-os táplálást korlátozzuk, a beteg reggeli órákban és délután fogyaszthat minimális ételt a gyógyulás ütemétől függően. 3 hónap után a beteg ismételt kivizsgáláson esik át, és az adatokat újra értelmezzük.

5. Amennyiben a beteg magas kockázatúnak tekinthető a post-LTx refluxbetegséget illetően korai post-transzplantációs felsőtápcsatornai kivizsgálás szükséges.

A proximális reflux epizódok fontossága, valamint a rendszer objektív validitása miatt intézetünkben minden CTD-s beteg katéteres, 24 órás ambuláns pH metrián esett át tüdőtranszplantáció előtt.

4.2 Nagy felbontású manometria

A nagy felbontású manometria (high resolution manometry – HRM) a nyelőcsőmotilitás vizsgálatának jelenlegi arany standardja, a hagyományos típusú manometriát teljesen háttérbe szorította. A HRM a funkcionális diszfágia, a nem-szíveredetű mellkasi fájdalom kivizsgálásának, valamint az anti-reflux plasztikát megelőző vizsgálatok fontos eszköze. A mérési technika,

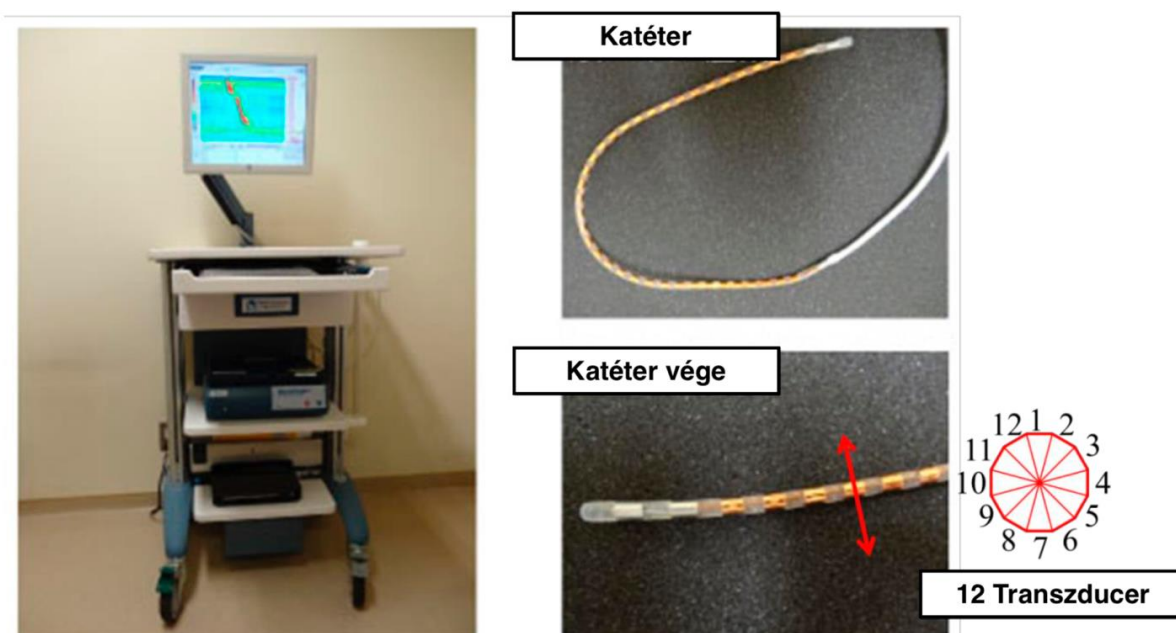
valamint a számítógépes adatfeldolgozás (hardveres és szoftveres) fejlődése lehetővé tette, hogy egyszerre nagy mennyiségű adat álljon rendelkezésre melynek valós idejű feldolgozása grafikus, könnyen értelmezhető kezelőfelületen történjen. A nyelőcső nyomás topográfia (esophageal pressure topography - EPT) számtalan új ismerettel gazdagította eddigi tudásunkat a nyelőcső diszfunkciókról, valamint javította a nyelőcső motilitás modern kori interpretációját [67]. Az új módszer kifejlődése szükségszerűen keltette életre a standardizáció igényét, mely az első Chicago klasszifikációban öltött formát [68].

4.2.1 Vizsgáló rendszerek: szilárd (fém) állapotú rendszerek vs. víznyomásos rendszerek

4.2.1.1 Szilárd állapotú rendszerek

A fém manometriás katéter típusosan 4.2 mm átmérőjű és 36 csatornás, nyomásmérő szenzort tartalmaz melyek 1 cm-re helyezkednek el egymástól. Minden szenzor egy 2.5 mm hosszú szakaszon méri a nyomást 12 circumferenciálisan elhelyezett szilárd halmazállapotú mikrotranszducer segítségével. Ez jelentős előrelépés a hagyományos technikával szemben, ahol 5 szenzor végezte a mérést a nyelőcsőben 5 cm-ként. A modern katéter lehetővé tette a szimultán nyomásméréseket a nyelőcső különböző pontjain a felső záróizomtól a gyomor felső harmadáig. **(5. ábra)**

5. ábra. Nagy felbontású manometriás rendszer és katéter



Lehetőség van úgy nevezett impedancia katéter használatára is, mely esetben a katéter kiegészül 18 darab, két cm-ként elhelyezett impedancia szegmentummal is. A rendszer így a nem-savas folyadék bólus, valamint a gázok mozgását is képes detektálni a nyelőcsőben.

4.2.1.2 A szoftver

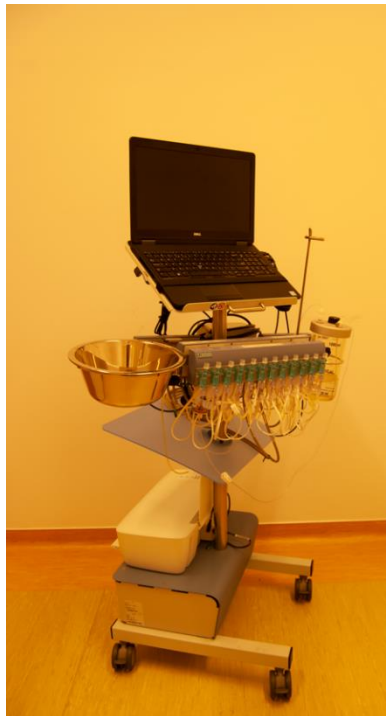
Minden vizsgálat kielemezéséhez a Manoview software 3.3-as verzióját (Given Imaging, Yokneam, Izrael) használtuk intézetünkben.

4.2.1.3 Víznyomásos rendszerek (6. ábra)

A világon közel 4-500 centrumban használnak ma is hagyományos manometriás rendszereket. Az elmúlt évtizedben került kifejlesztésre egy, a szilárd rendszerhez hasonló, 36 csatornás vízperfúzióval működő katéteres manométer, mely képes ugyanazon felbontásra, mint a

szilárd állapotú rendszerek, valamint alacsonyabb beszerzési költségekkel bír. Megjegyzendő azonban, hogy a vizsgálat fokozottabb előkészületet igényel (a katéternyomás elérése időigényes), valamint a módszer normálértékei és validitása nem olyan széles körben dokumentált, mint a fémes rendszereké. Az eszköz karbantartása nehézkes, külön szakértelmet igényel. A módszert Magyarországon az egyes központokban (például Szombathely, Székesfehérvár stb.) nagy esetszámmal használják a mindennapi diagnosztikában.

6. ábra. A víz-perfúziós manometriás rendszer



4.2.2 A vizsgálat menete

A vizsgálat menete mindkét rendszer esetében azonos, a centrumban, ahol a dolgozatban bemutatott vizsgálatok készültek a fémes (szilárd) rendszer állt rendelkezésre. A beteget meg-

kérjük, hogy a beavatkozás előtt 6 órával ne fogyasszon per os ételt vagy italt, illetve ne dohányozzon. Helyi érzéstelenítőt (például Lidocain) alkalmazunk a torokban az öklendezés, és a köhögés kiküszöbölésére. A katétert az orron keresztül vezetjük le és pozícionáljuk úgy, hogy a vizsgálati ablak tartalmazza a felső oesophagealis sphinctert (upper esophagealis sphincter – UES) és a proximális gyomrot is. Regisztráljuk a szoftverben a pontos mélységet úgy, hogy legalább 3-4 csatorna a rekeszizom által okozott nyomásminta (crural diaphragm – CD) alatt legyen. A levezetés után a beteg félig ülő vagy fekvő helyzetben van. Intézetünk az utóbbit preferálta, tekintettel arra, hogy a dolgozathoz készült mérések idején érvényes klasszifikáció a fekvő testhelyzetet javasolta. Vizsgálatokkal igazolták, hogy a félig ülő, valamint az ülő testhelyzet módosíthatja a mérési eredményeket, azonban ezen tanulmányok megbízhatósága kérdéses [69]. A vizsgálat elején meghatározzuk a nyugalmi nyomás ablakot, mely egy 30 másodperces időablakban méri a záróizmok, valamint a nyelőcsőtest nyugalmi tónusát (köhögés nyelés nélkül). Ezt követően 10, egyenként 5 ml folyadék nyelését regisztráljuk. Minden nyelésablak előtt meggyőződünk arról, hogy a záróizom és a nyelőcsőtest is visszatér nyugalmi állapotába. Zárásként, megmérjük a többszörös, gyors nyelést (multiple rapid swallow – MRS) hogy detektáljuk a nyelőcsőtest esetleges kifáradási tendenciáit, rezerv kapacitását. A beteg ehhez 2 ml folyadékot nyel le négyszer 10 másodpercen belül. Ezután a nyers adatokat elmentettük, és a fent említett szoftver segítségével az adatokat elemeztük.

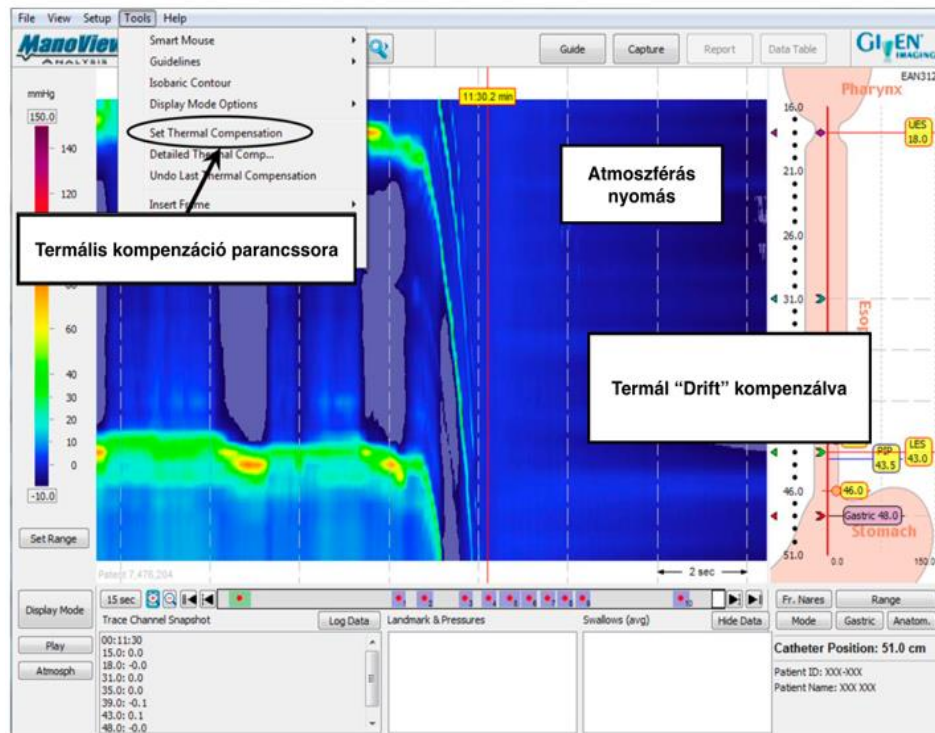
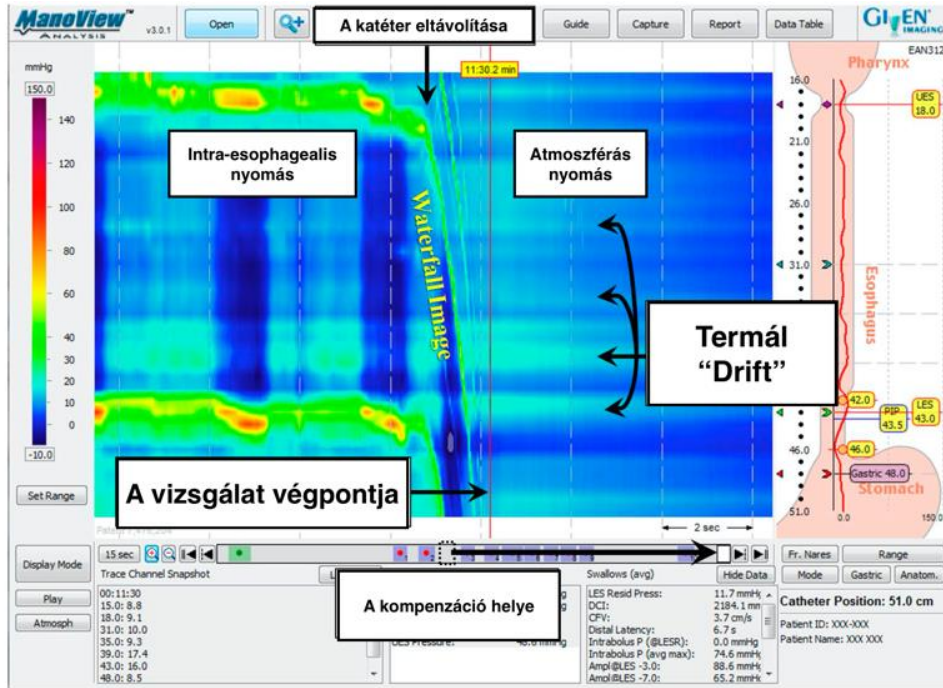
4.2.3 Vizsgálatok elemzése és értelmezése, a szoftveres analízis

4.2.3.1 Nyugalmi ablak értelmezése

A dolgozatban szereplő valamennyi vizsgálatot az alábbiak szerint dolgoztam fel. Az elemzés a fémes rendszerek esetében a termális kompenzációval kezdődik (**7. ábra**). Erre azért

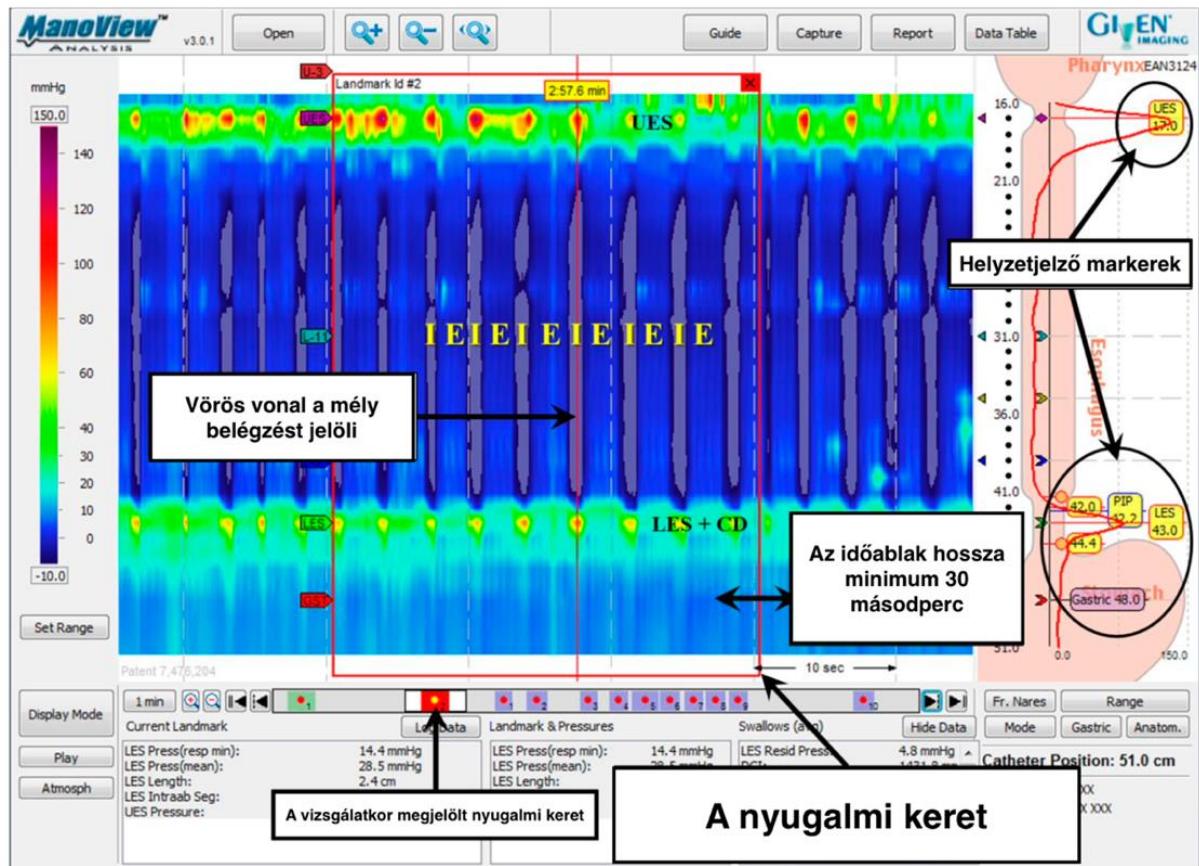
van szükség mert az érzékelők fémről készültek, így azok hőtágulása torzíthatja az eredményeket (a nyomásmérő szenzorok különösen érzékenyek a hőhatás változásra). A „waterfall image” jelzi a vizsgálat végét és a katéter eltávolításának időpontját.

7. ábra. Termális kompenzáció a manometriás vizsgálat kiértékelése során



Ezt követően a vizsgálat során rögzített nyugalmi nyomásablak elemzése következik melyet úgy módosítunk, hogy ne legyen benne köhögés, véletlen nyelés, illetve egyéb torzító tényező (8. ábra). Megállapodás szerint az időablak hossza minden esetben minimum 30 másodperc.

8. ábra. A nyugalmi keret meghatározása a nagy felbontású manometria elemzése során



A szoftver kezelőfelületének segítségével a nyugalmi keretben beállítjuk az alábbi mérési paramétereket (helyzetjelző markereket) a nyugalmi keretben:

1, A felső nyelőcsősphincter (upper esophageal sphincter – UES) marker – Az UES csúcsnyomási pontjára

2, Az alsó nyelőcsősphincter (lower esophageal sphincter – LES) markerek (a jelzőket belégzésben helyezük el, a nyugalmi LES hosszúság meghatározására szolgál – **9. ábra**):

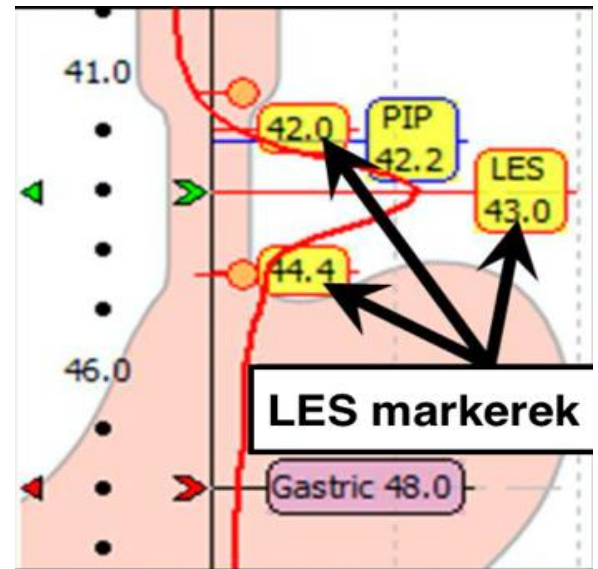
A, Az LES nyomásminta felső szélének megfelelően

B, Az LES csúcsnyomásnak megfelelően

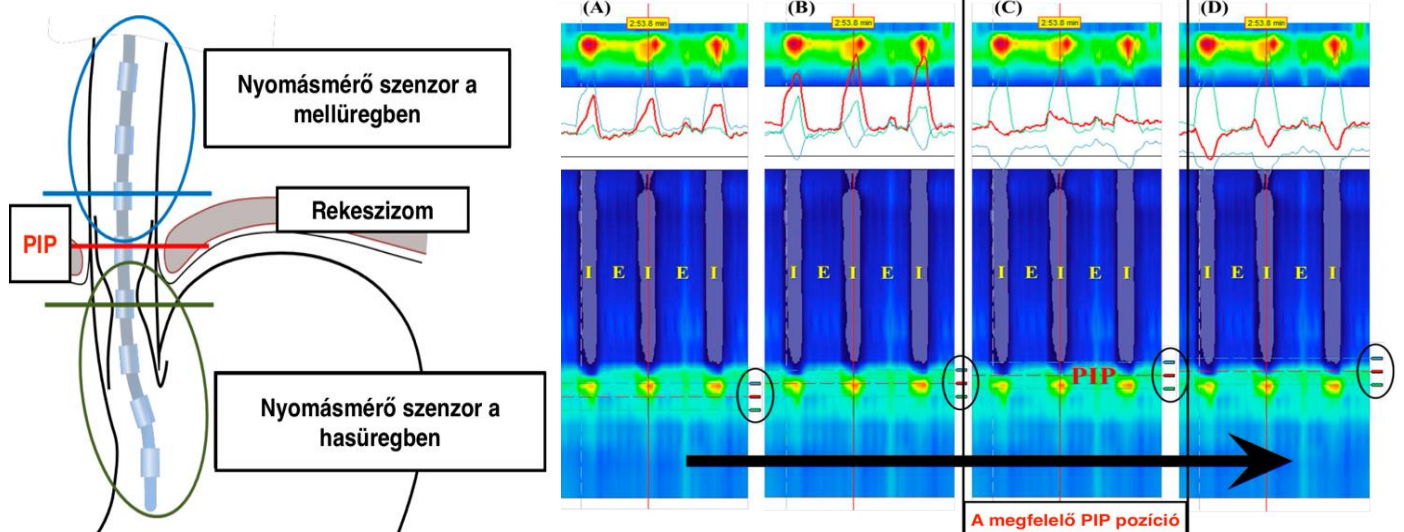
C, Az LES nyomásminta alsó szélének megfelelően

3, A mellüreg – hasüreg nyomásgörbéinek határát (pressure inversion point - PIP) jelölő marker – Alternatív, vonalas nézetben meghatározott azon mért nyomáspont, amely elválasztja a mellüregi nyomást a hasüregi nyomástól. A megfelelő pozíciót minden esetben egyénileg határozzuk meg (**10. ábra**).

9. ábra. A LES markerek meghatározása az manometriás elemzés során



10. ábra. A PIP meghatározása nagy felbontású manometriás analízis során



4, eSleeve ablak (11. ábra) mely két részből áll (nyugalmi LES nyo-

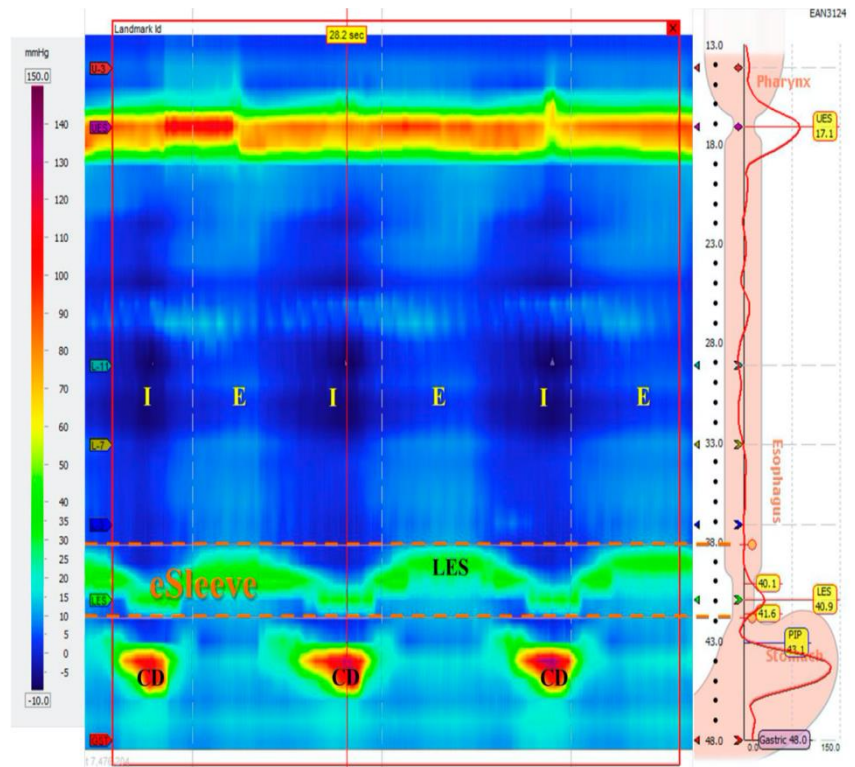
más meghatározására szolgál):

A, eSleeve felső határa (LES nyomás felső határa kilégzésben)

B, eSleeve alsó határa (LES nyomás alsó határa belégzésben)

Az ablak tartalmazza a teljes LES-t, a rendszer szoftveresen számolja a nyomást.

11. ábra. Az eSleeve ablak és a gyomor marker meghatározása nagy felbontású manometriás analízis során



5, Gyomor marker (gastric marker) (11. ábra): A gyomorban mért nyomás, a nyugalmi keretbe eső legmélyebb nyomáspont a LES alatt.

A helyes beállítások elvégzését követően lehetőség van a **nyugalmi paraméterek** megállapítására.

Elsősorban az *oesophagogastricus junksió (esophagogastric junction - EGJ) funkcióját* vizsgáljuk a gastro-oesophagealis refluxal szemben, mely az alsó nyelőcső sphincter, valamint a rekeszizom nyomásértékeiből tevődik össze. A LES kompetencia megállapítására Zaninotto a konvencionális manometria korában 1988-ban állapította meg a kritikus paramétereket [70], majd Akimoto 2011-ben HRM segítségével megerősítette az eredeti felvetést [71]. A teljes LES hossz (overall LES length - OL) az abdominális LES hossz (abdominal LES length – AL) valamint a nyugalmi LES nyomás (lower esophageal sphincter pressure – LESP) adják a mechanikus anti-reflux barriert.

A paraméterek normálértéke:

OL \geq 2 cm

AL \geq 1 cm

Nyugalmi LES \geq 6 mmHg (konvencionális manometriával) \geq 13mmHg (HRM-vel mérve).

Bármely paraméter elvesztése csökkentheti a barrier antireflux hatását, több komponens elvesztése szignifikánsan emelheti a pH vizsgálat során mért DeMeester score-t [72].

A funkció megítélése mellett lehetőség van az EGJ morfológiájának vizsgálatára is. A különböző ezirányú diagnosztikus modalitások közül a HRM a legmagasabb szenzitizációt és specifikációt mutatja a csuszamlásos (I. típusú) rekeszsérvek diagnosztikájában [73]. A Chicago Klasszifikáció 3.0 [74] értelmében az alábbi morfológiai típusokat különítjük el:

-I. típusú (nincs hiatus hernia)

-II. típusú (1-2 cm-es LES-CD szeparáció) valamint

-IIIa. LES-CD szeparáció nagyobb mint 2 cm PIP szintje a LES alatt van

-IIIb. LES-CD szeparáció nagyobb mint 2 cm PIP szintje a LES felett van

Tapasztalatok szerint a IIIa típusú morfológia társul a legmagasabb arányban patológiás GERD-el [75]. Egyes írók éppen ezért új morfológiai klasszifikációk bevezetését sürgetik, a dolgozat elkészültéig azonban ez nem vált széleskörben elfogadottá [76].

4.2.3.2 Nyelési ablakok értelmezése

A vizsgálat akkor tekinthető teljes értékűnek, ha 10 jó minőségű (megfelelően pozícionált katéter, műtermék mentes) nyelési ablak áll rendelkezésre.

Minden nyelési keretben az alábbi markereket jelöljük (12. ábra):

A, Disztális kontraktilis integrál ablak (Distal contractile integral – DCI) – A

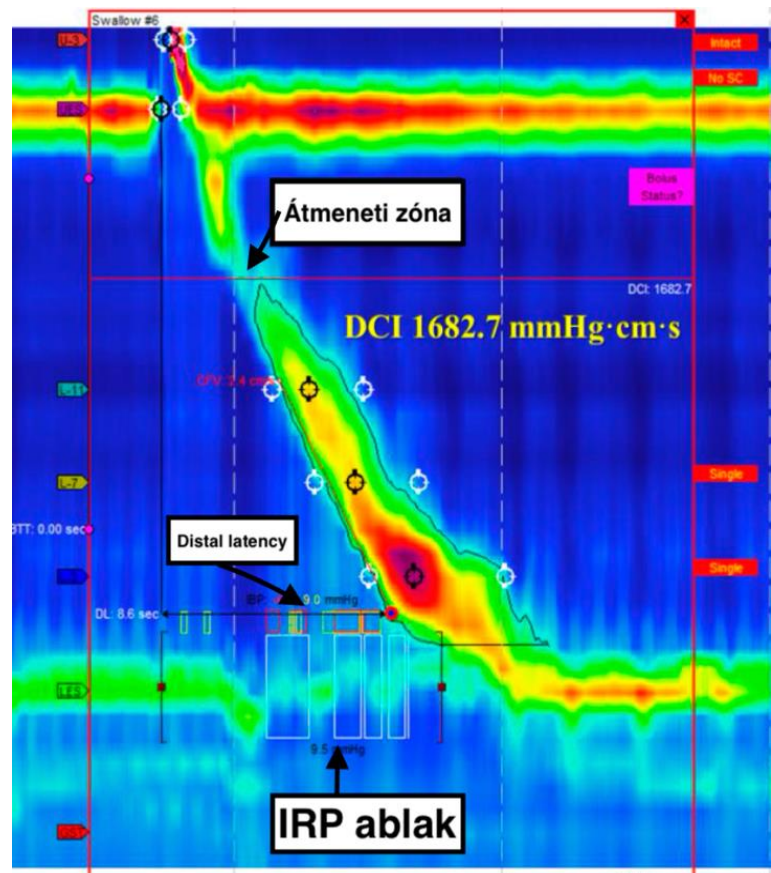
perisztaltzis mérése a nyelőcsőtest teljes hosszában, a 20mmHg-t meghaladó nyomásértékek összessége. Normál értéke 450-8000 mmHg x sec x cm² között van.

B, Disztális latencia (Distal latency – DL)

A perisztaltzis időbeni lefutására utal. Az UES relaxációjának végétől a kontraktilitás intenzitásának csökkenésének pontjáig (contractile deceleration point -CDP) tartó időintervallum. A gyors frekvenciájú nyelések szűrhetők ki vele, normál értéke 4.5 s felett van.

C, Integrált relaxációs nyomás (Integrated relaxation pressure – IRP) – A korábban nyugalmi kereten beállított, itt egyéni nyelésenként módosított eSleeve ablak segítségével a szoftver automatikusan számolja. Az IRP definíció szerint az UES relaxációt követő 10 másodpercen

12. ábra. Nyelési ablakok értelmezése magas felbontású manometria analízise során



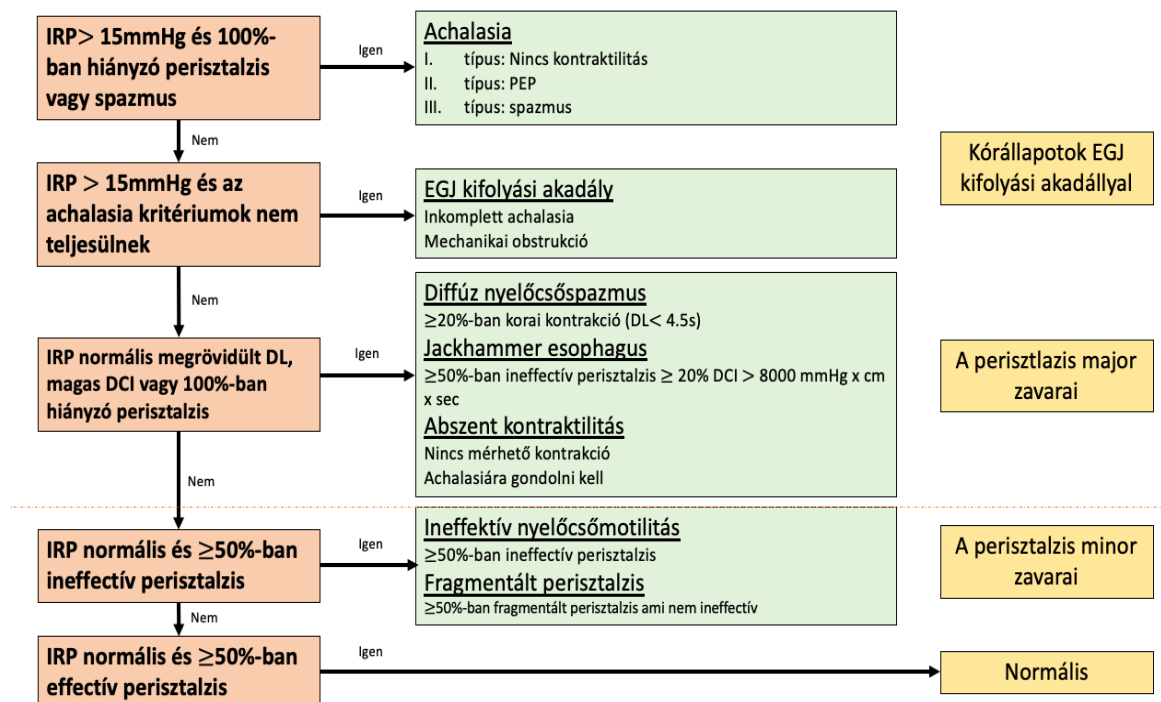
belül mért folyamatos vagy nem folyamatos 4 legalacsonyabb nyomású másodperc medián értéke a LES szintjében. Az IRP mindig a gyomornyomásra van vonatkoztatva, normál értéke 15 mmHg alatt van.

A paraméterek meghatározását követően lehetőség van a nyelőcsőmotilitás komplex elemzésére. Napjainkban ez a Chicago klasszifikáció szerint történik.

4.2.3.3 Chicago klasszifikáció 3.0

A dolgozat retrospektív jellegére tekintettel az adatgyűjtést követően minden manometriás vizsgálati eredményt (függetlenül attól, hogy a melyik évben történt) a megírásakor érvényes Chicago klasszifikáció 3.0-ás verziója szerint elemeztük [74]. A klasszifikáció a HRM értelmezésének világszerte elfogadott standardja. Első megjelenése 2008-ra tehető [68] majd ezt követte két nagyobb revízió 2012-ben [77] és 2015-ben [74]. A vizsgálati algoritmus a **13. ábrán** látható.

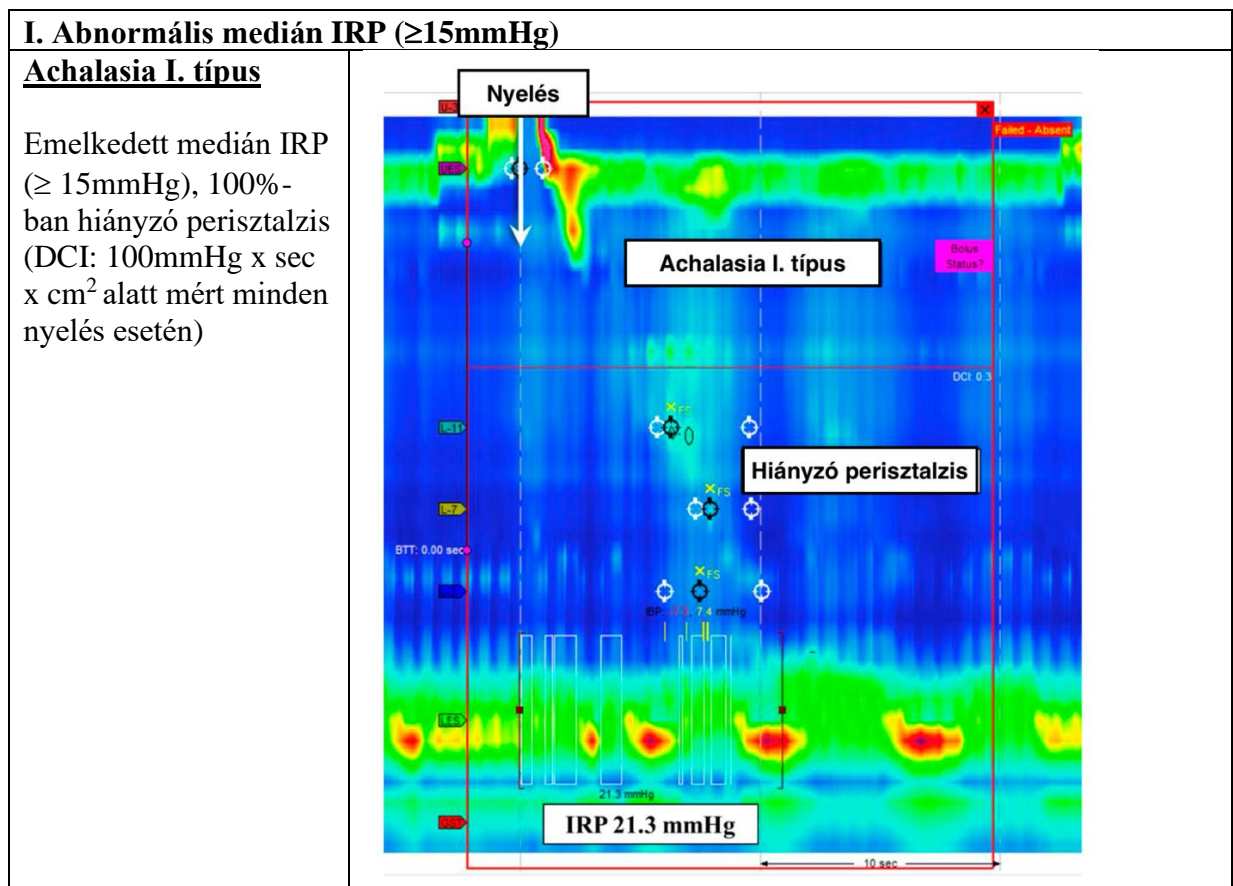
13. ábra. A Chicago klasszifikáció hierarchikus algoritmus



A diagnosztikus algoritmus hierarchikus alapokra épül. A diagnózis minden esetben az IRP meghatározásával indul, melynek emelkedett (15 mmHg feletti) értéke EGJ kifolyási akadályt (LES relaxációs nehézséget, morfológiai vagy funkcionális zavart) jelez. Amennyiben az IRP normális, abban az esetben beszélhetünk major vagy minor perisztaltikus zavarokról. Amennyiben kóros eltérést a vizsgálat nem igazol, úgy normális nyelőcsőmotilitásról beszélhetünk.

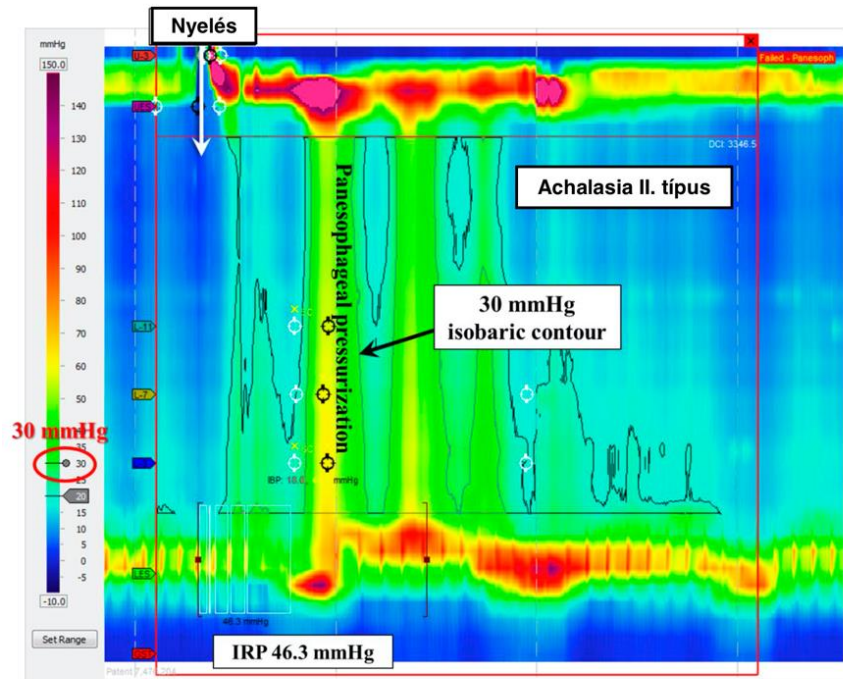
A klasszifikációban szereplő diagnózisokat a **7. táblázat** ismerteti:

7. táblázat: A HRM során detektált lehetséges diagnózisok



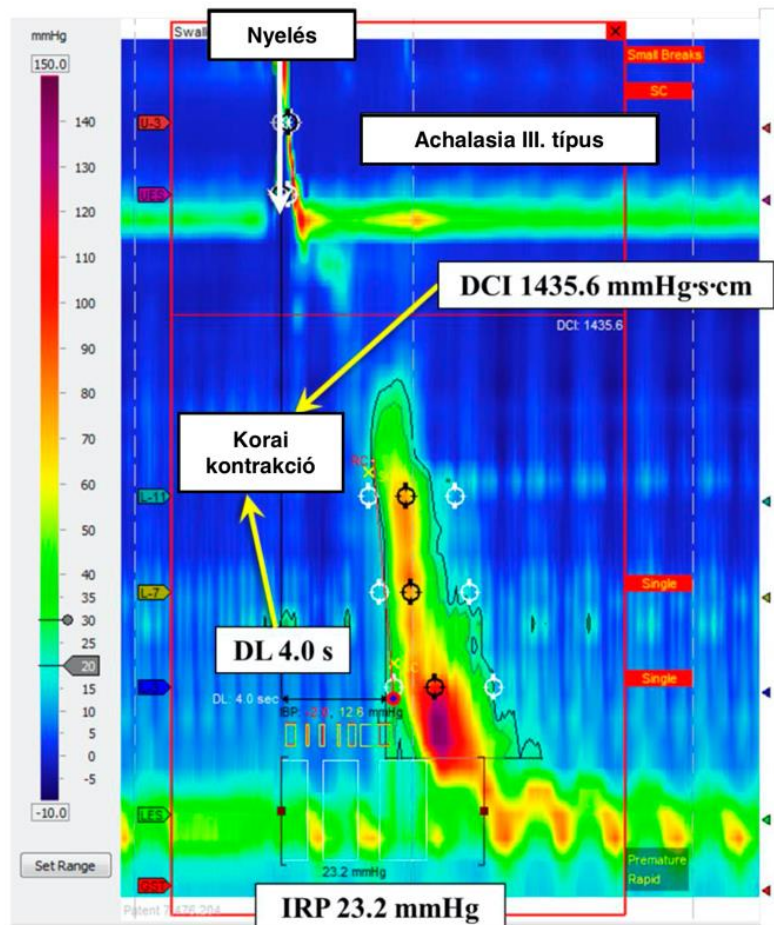
Achalasia II. típus

Emelkedett medián IRP (≥ 15 mmHg), a nyelések $\geq 20\%$ -ban panoesophagealis nyomásmintázattal jelentkeznek (30mmHg-t meghaladó nyomásértékek a nyelőcső teljes hosszában)



Achalasia III. típus

Emelkedett medián IRP (≥ 15 mmHg), a nyelések $\geq 20\%$ -ban korai perisztaltzis látható (DL értéke kevesebb mint 4.5 sec)

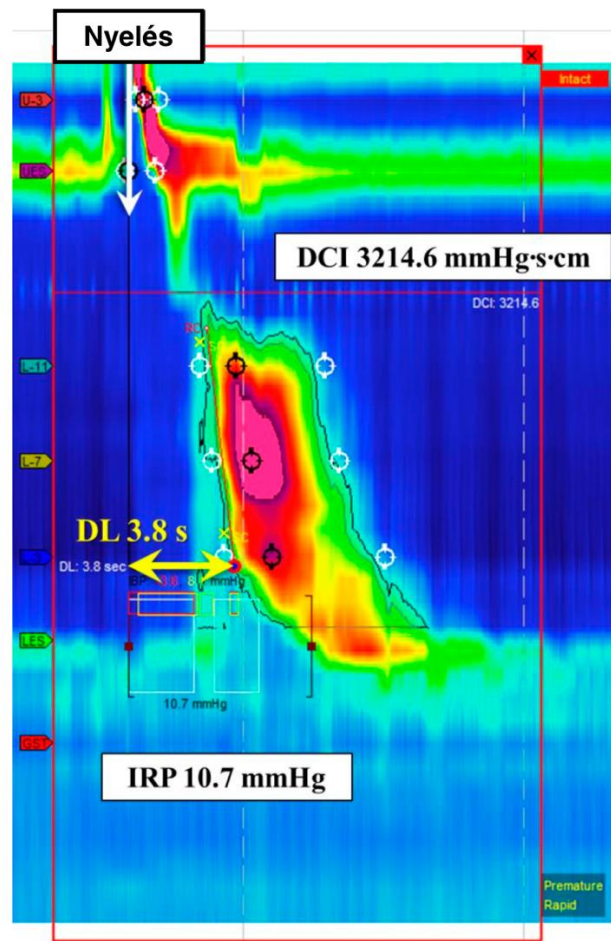


II. Diagnózisok normál medián IRP mellett

IIa. Major perisztaltikus zavarok

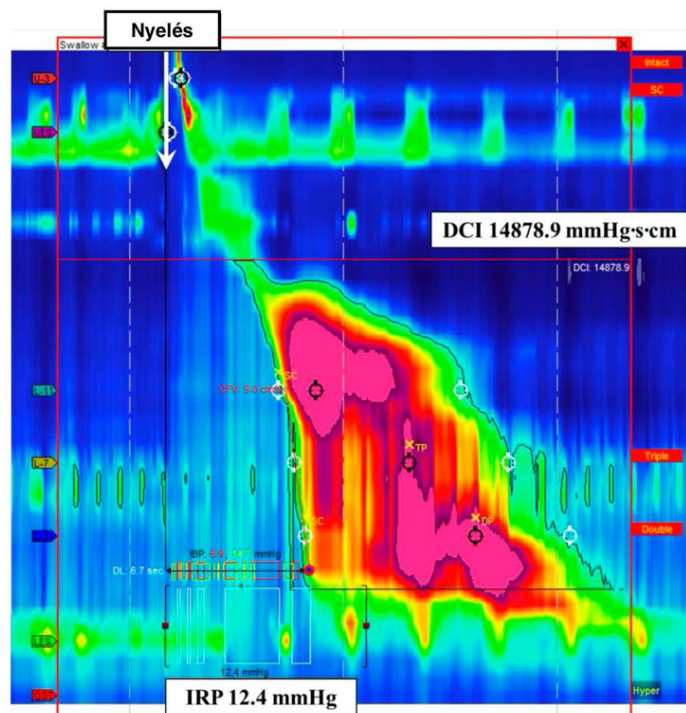
Disztális oesophagealis spasmus

Normál medián IRP (< 15 mmHg) és korai kontrakció jellemzi, a disztális kontraktilis integrál (DCI) 450mmHg-t meghaladja a nyelések esetén, valamint a nyelések $\geq 20\%$ -ban korai perisztaltzis látható (DL értéke kevesebb mint 4.5 sec)



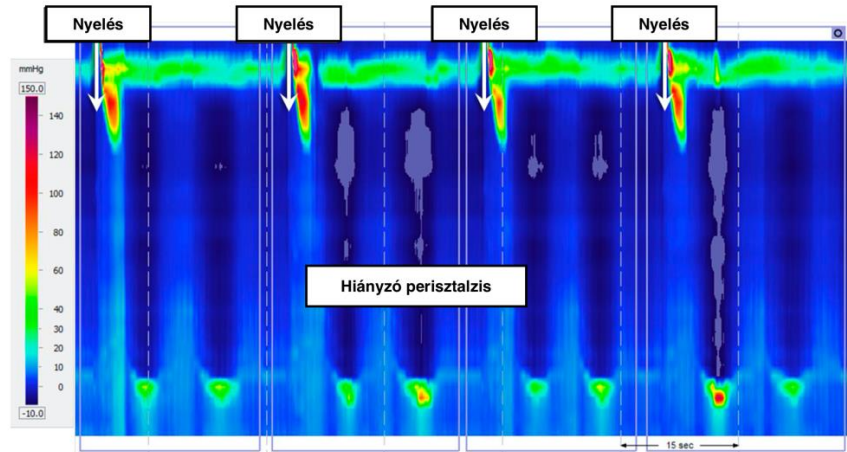
Jackhammer oesophagus

Normál medián IRP (< 15 mmHg) mellett a nyelések $\geq 20\%$ -ban hyperkontraktilis (DCI 8000 mmHg x cm x sec²-t meghaladó) nyelőcsőtest funkciót látható



Hiányzó (abszens) kontraktilitás

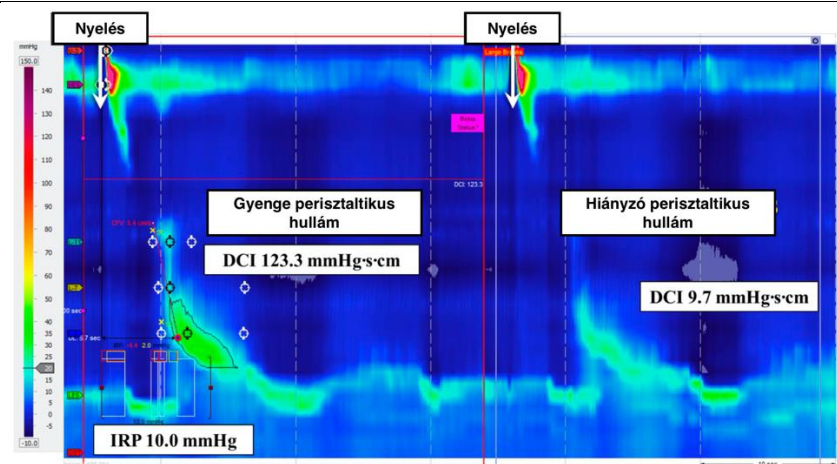
Normál medián IRP (< 15 mmHg) mellett 100%-ban hiányzó (DCI 100mmHg x cm x sec² alatti) perisztaltikus nyeléshullám látható.



Iib. Minor perisztaltikus zavarok

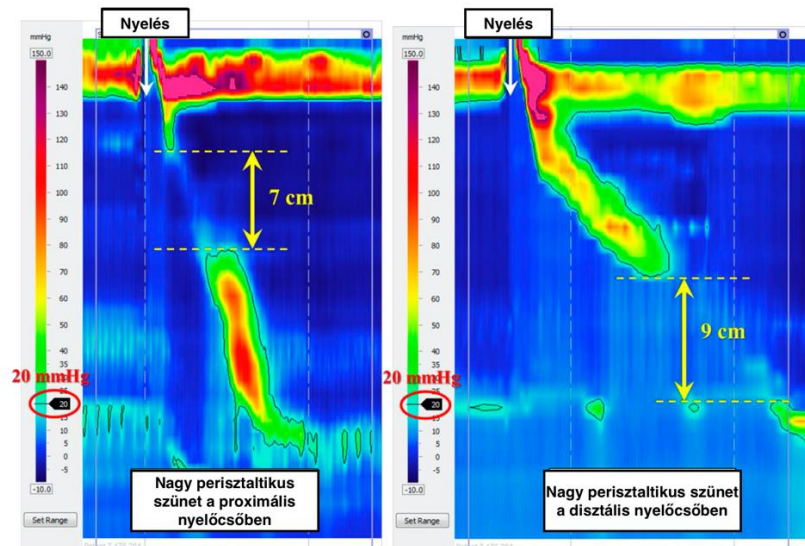
Ineffektív nyelőtest motilitás

Normál medián IRP (< 15 mmHg) mellett ≥ 50%-ban a nyelőcsőtest perisztaltikus hulláma ineffektív (450mmHg x sec x cm² alatti), de legalább 1 nyelés perisztaltikus hulláma a 450mmHg x sec x cm²-t meghaladja.



Fragmentált perisztalzis

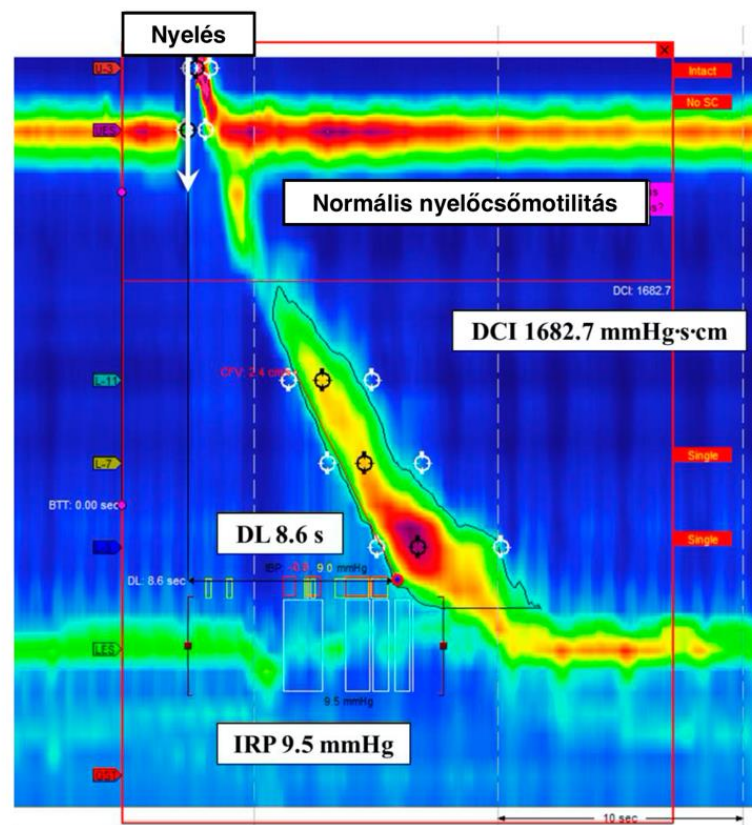
Normál medián IRP (< 15 mmHg) mellett ≥ 50%-ban 5 cm-t meghaladó perisztaltikus szünetek jelentkeznek az egyebekben megtartott kontraktilis vigor mellett.



III. Normál nyelőcső-motilitás

Normál medián IRP (< 15mmHg), valamint a nyelések $\geq 50\%$ -ban effektív perisztaltzis látható.

<20%-ban korai kontrakció vagy hyperkontrakció valamint < 50% fragmentált perisztaltzis előfordulhat.



4.2.3.4 Nyelőcső manometria szerepe a kivizsgálás során

A nyelőcsőtest funkció csökkenése gyakran tapasztalt jelenség szisztémás kötőszöveti betegségben szenvedő betegek esetében. 1964-ben Stevens és tsai. [78] intraluminális katéterek segítségével kimutatták, hogy az általuk vizsgált 71 kötőszöveti betegből 33-nál jelentkezett nyelőcsőtest diszfunkció. Adataik szerint bár a scleroderma társult a leggyakrabban csökkent nyelőcsőtest funkcióval (21/25, 84%), egyéb kötőszöveti betegségben (pl. SLE) is dokumentáltak teljes nyelőcsőtest aperisztaltizist. 2008-ban Gasper és tsai. [79] konvencionális manometria segítségével igazolta, hogy a vizsgált 25 tüdő transzplantáción átesett, szisztémás kötőszöveti betegségben szenvedők 78%-nál jelentkezett valamilyen szintű nyelőcsőtest diszfunkció.

A súlyos nyelőcsőtest motilitási zavarok jelenleg külön megfontolást igényelnek az ISHLT guideline ajánlásai [7] alapján, a refluxbetegséggel mutatott magas asszociáció, valamint

korábbi állatkísérletes modelleken [80], valamint nem-CTD-s betegeken végzett tanulmányok alapján. Miele és társai közelmúltban megjelent tanulmányukban eredményeik alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a scleroderma és a nem-scleroderma típusú betegek rövid és hosszú túlélése közel azonos, függetlenül a gyengült nyelőcsőtest funkciótól [5]. Kritikaként megjegyzendő azonban, hogy mindössze a vizsgált populáció 40%-a esett át nagy felbontású manometriás vizsgálaton. A dolgozat elkészültekor az irodalomban ezirányú, nagy esetszámú vizsgálatok száma csekélynek mondható.

Tanulmányunk elkészültét is az a megfigyelés indította el, hogy az intézetünkben tüdőtranszplantáción átesett szisztémás kötőszöveti betegek túlélése jelentős eltéréseket mutatott a pre-transzplantációs nyelőcsőtest motilitás függvényében.

4.3 Bárium nyelés vizsgálat

4.3.1 Az aspiráció vizsgálata

Bárium nyelés vizsgálat a refluxbetegség kivizsgálásának része. Az időzített vizsgálat egyszerre informatív az anatómiai rendellenességeket illetően (divertikulum, esetleges szűkületek) valamint a nyelőcsőfunkcióval kapcsolatban. A tüdőtranszplantáció vonatkozásában leggyakrabban az úgy nevezett csendes aspirációval kapcsolatos kivizsgálások során alkalmazzák. Baumann és tsai. [81] kimutatták, hogy a tüdőtranszplantáción átesett betegek ágy melletti vizsgálatainak szenzitizációja, és specifikációja nem elégséges az aspiráció detektálására. A szerzők a bárium nyelés vizsgálat rutinszerű bevezetését sürgetik, a jobb megbízhatóság érdekében.

4.3.2 A gyomorürülés vizsgálata

A tüdő transzplantációt követő tápcsatornát érintő élettani változások számos komplikáció forrása lehet. A csökkent gyomorürülés gyakran tárgyalt probléma a szakirodalomban. Fokozza a refluxbetegség gyakoriságát, és a CLAD kialakulásáért is indirekt módon felelős lehet. Előfordulási gyakorisága a n. vagus műtét közbeni sérülésével lehet közvetlen összefüggésben.

Hirji és tsai. [82] több mint 400 beteg vizsgálatai alapján jutottak arra a következtetésre, hogy a tüdőtranszplantációt követően a recipiensek több mint felénél detektálható a csökkent gyomorürülés, s ezen betegeknél a refluxbetegség előfordulása magas. Intézetünkben ennek vizsgálata egyedi indikációk szerint történik minden esetben.

4.4 A gasztroduodenoszkópia

A vizsgálat hosszabb részletezése meghaladja a dolgozat kereteit. Röviden, minden transzplantációra váró beteg esetében végzünk endoszkópos vizsgálatot a strukturális abnormalitások, tápcsatornai malignitások, co-morbiditások kiszűrésére. Rögzítjük a nyelőcsőhosszt, és az esetlegesen meglévő hiatus herniát, nyelőcsőgyulladás Los Angeles szerinti klasszifikációját [83], és amennyiben felismerésre kerül, a Barrett nyelőcső jelenlétét.

5. Kutatási eredmények bemutatása és kiértékelése

5.1 Bevezetés

A „szisztémás kötőszöveti betegségek” definíció egy heterogén betegcsoportot jelent, közös jellemzőjük a kötőszövet egyes elemeinek morfológiai és funkcionális zavara, mely több szervet is érinthet egyidejűleg. Az ACE gátló gyógyszerek megjelenésével ezen betegek vese szövődményei jelentősen csökkenő tendenciát mutatnak, a morbiditás és mortalitás leggyakoribb okai közé ma a pulmonális komplikációk tartoznak [4]. Súlyosabb esetben állapotromlás esetén végstádiumú tüdőbetegség jelentkezhet, emiatt ezen betegek transzplantációs listára kerülhetnek.

Külön kockázatot jelentenek a gasztrointesztinális társbetegségben szenvedő betegek. A nyelőcső dysmotilitás valamint a GERD ismert rizikó faktorai az allograft kilökődésnek, és a transzplantált tüdő károsodásának [24]. Azért, hogy komplexebb képünk legyen a várható rövidtávú túlélésről ezen komplikációkkal összefüggésben, összehasonlítottuk a preoperatív nyelőcső funkcionális vizsgálati eredményeinket betegeink tüdő transzplantáció utáni rövid távú túlélésével.

5.2 Anyag

Minden tüdőtranszplantáción (Lung Transplantation -LTx) átesett betegünk adatait egy jelszó védett, prospektív adatbázisba rögzítjük rutinszerűen. A helyi etikai bizottság jóváhagyása után (Institutional Review Board of St. Joseph Hospital, Phoenix, Arizona, USA) ebből az adatbázisból gyűjtöttem ki a 2012. januárja és 2017. decembere között tüdőtranszplantáción átesett

pácienseink adatait. Külön alcsoportban, szeparált adatbázisba gyűjtöttem az alábbi CTD-k miatt transzplantált betegeinket:

A. Tüdő érintettség Szisztémás Sclerosis (sclerodema (SSc)) miatt

B. Tüdő érintettség (ILD és/vagy PAH) nem-SSc típusú CTD miatt

1. Rheumatoid Arthritis (RA)
2. Dermatomyositis (DM) és/vagy Polymyositis (PM)
3. Sjögren Szindróma (SS)
4. Szisztémás Lupus Erythematosus (SLE)
5. Kevert Kötőszöveti Betegség (mixed connective tissue disease – MCTD)
6. Nem Differenciált Kollagenózis (Unverified connective tissue disease – UCTD)

Azon betegeket, akik ismételt (redo-) transzplantáción estek át, vizsgálatunkból kizártam. Demográfiai és antropometriai adatokat (életkor, nem, BMI), LAS pontszámot, valamint mint pre- és post-LTx funkcionális nyelőcső vizsgálati eredményeket (HRM, ambuláns pH mérés, bárium nyelés vizsgálat) kigyűjtöttem, és újra analizáltam. A rövid távú túlélési adatokat (1- és 3-éves túlélés) szintén gyűjtöttem.

5.3 Módszer

5.3.1 A tüdőtranszplantációs protokoll és anyaggyűjtés.

Ezen protokollok tekintetében intézetünk a nemzetközi ajánlásokat maradéktalanul követte [7]. Összefoglalva, minden tüdőtranszplantáción átesett páciens nyelőcsőmotilitástól füg-

getlenül standardizált immunszuppressziós kezelésben részesült. Metilprednizolont tartalmazó indukciós terápiát alkalmaztunk a tüdő allograft perfúzióját megelőzően interleukin-2 receptor antagonitával (pl. basiliximab) vagy anti-CD20 monoklonális antitesttel (pl. rituximab) kiegészítve, intravénás immunglobulinnal kombinációban. Transzplantációt követően fenntartó immunszuppressziós terápia hármas kombinációban került alkalmazásra, mely szteroid kezelést, micofenolát mofetilt, és tacrolimust tartalmazott. Kétlumenű gastrojejunális tubust vezetünk le minden olyan tüdőtranszplantált betegünknek, akinél a transzplantáció időpontjában a manometriás vizsgálat alapján súlyos nyelőcső motilitási zavar merült fel. Per-os táplálást az első tápcsatornai kivizsgálásig ezen betegeknél általában felfüggesztettük. Korai (transzplantációt követő 3 hónapon belüli) post-LTx funkcionális nyelőcső teszteket végeztünk minden CTD-s betegnél. Standardizált módon, légzésfunkciós vizsgálatot végeztünk spirometria segítségével 2-3 hetente az első 6 hónapban, majd havonta ezt követően 2 évig. Amennyiben a beteg általános állapota romlott, további pulmonális vizsgálatokat rendeltünk el.

5.3.2 Nagy felbontású manometria (HRM) és a nyelőcső motilitás vizsgálata transzplantáció előtt és után

Nagy felbontású manometriás vizsgálatot 36 csatornás katéterrel végeztünk, szilárdalmazállapotú, fém transzdúcerek alkalmazásával. A nyers adatokat újra elemeztem a ManoView ESO szoftver 3.3 verziójának segítségével (Given Imaging Yok., Israel).

Az oesophagogastrikus junkciót (EGJ) az alábbi HRM paraméterekkel jellemeztük: alsó nyelőcső szfinkter nyomás (LESP), integrált relaxációs nyomás (IRP), teljes LES hossz (OL) abdominális LES hossz (AL). A nyelőcsőtest motilitás vizsgálatát tíz nyelés vizsgálata alapján határoztuk meg, melyek során a beteg 5 ml vizet nyelt le a nyelőcsőbe helyezett katéter mellett.

A jelenleg érvényben lévő, manometriás diagnózis alapját képező nemzetközi ajánlás, a Chicago Classification 3.0 [74] alkalmazása mellett a betegeket az alábbi csoportokba osztottuk:

1. Hiányzó nyelősőtest motilitás (Absent esophageal motility - **AEM**): Normál IRP (<15 Hgmm), 100%-ban hiányzó perisztaltikus hullám (disztális kontrakciós integrál (DCI) minden nyelés esetében 100 Hgmm•sec•cm² alatt van)
2. Ineffektív nyelősőtest motilitás (Ineffective esophageal motility - **IEM**): Normál IRP (<15 Hgmm), több mint 50%-ban ineffektív perisztaltikus hullám (DCI utalhat hiányzó (100 Hgmm•sec•cm²) vagy gyenge (450 Hgmm•sec•cm²) alatti perisztaltikus hullámra ezen nyelésekénél), de legalább egy nyelés kontrakciós ereje normális
3. Megtartott nyelőső motilitás (Preserved esophageal motility - **PEM**): mely lehet
 - a, Normális nyelősőtest motilitás: Normál IRP (≤15 Hgmm), nem teljesítve egyetlen fenti kritériumot sem
 - b, Hyperkontraktilis nyelősőtest motilitás: Normál IRP, legalább 2 nyeléssel, ahol a DCI 8000 Hgmm•sec•cm² értéknél magasabb.

A rossz minőségű vizsgálatokat kizártam az elemzések későbbi fázisaiból. Rossz minőségűnek tekinthető egy vizsgálat, ha a katéter nem megfelelően van pozícionálva, például gasztrikus terület nem ábrázolódik, a beteg a vizsgálatot nem tolerálta és emiatt a megfelelő számú (minimum 10 darab) nyelést regisztrálni nem tudtunk, vagy a nyelés mintázatokat műtermék (köhögés stb.) torzítja.

5.3.3 24-órás nyelőcső pH monitorozás transzplantáció előtt és után

Kétsatornás, ambuláns, 24 órás nyelőcső pH monitorozást végeztünk a HRM időpontjában. 14.72 feletti DeMeester score, vagy 4,2% feletti teljes savas expozíciós idő igazolta a patológiás refluxbetegség jelenlétét. Az 5 perc feletti reflux epizódok számát, a proximális epizódok számát, valamint a leghosszabb refluxepizód időtartamát szintén rögzítettük.

5.3.4 Adatok feldolgozása és statisztikai analízis

Minden kigyűjtött adat egy REDCap (Vanderbilt University, Nashville, TN, USA) adatbázisban került rögzítve specifikusan ehhez a vizsgálathoz tervezetten. Statisztikai tesztet SPSS 22.0.0.0 (IMB SPSS Statistics, Armonk, NY, USA) szoftver segítségével végeztem el. A demográfiai adatokat medián és interquartilis range (IQR) segítségével jellemeztem, tekintettel a kis mintaszámra. McNemar's tesztet végeztem a kategorikus változók összehasonlítására, míg Wilcoxon signed-rank tesztet a numerikus változók összehasonlítására (pre- és post-LTx). A tüdőtranszplantációt követő 1- és 3 éves túlélés meghatározására Kaplan-Meier túlélési analízist végeztem log-rank tesztel kiegészítve. A hiányzó nyelőcsőmotilitás hatásának pontosabb meghatározására becsült valószínűség szerinti párosítást végeztem (1:4) a CTD-vel diagnosztizált AEM csoport, valamint ehhez párosított reprezentatív non-CTD populáció között.

5.4 Eredmények bemutatása

5.4.1 Demográfiai adatok, a kohorsz ismertetése

Összesen 495 beteg esett át kétoldali LTx-n intézetünkben a vizsgálat időtartama alatt. Ezek közül 33 (6.7%) betegnél diagnosztizáltak szisztémás CTD-t. 33 beteg képezte a végső vizsgálati csoportot. A medián életkor a transzplantáció időpontjában 62 év (IQR; 55.0-67.0 év) volt, 24/33 beteg (72.7%) volt nőnemű, és a medián testtömeg index (body mass index -BMI) 24.7 kg/m² (IQR; 20.9-30.2 kg/m²) volt. A CTD-k megoszlása a vizsgált betegpopulációban a **8. táblázatban** látható.

8. táblázat. 33 szisztémás kötőszöveti betegséggel diagnosztizált beteg, akik tüdőtranszplantáción estek át 2012 januárja és 2017 decembere között intézetünkben.

Szisztémás Kötőszöveti Betegség	N (%)
Tüdő érintettség szisztémás sclerosis (ILD és/vagy PAH) miatt	14
Tüdő érintettség (ILD és/vagy PAH) nem-SSc típusú CTD miatt	19
Rheumatoid arthritis (ILD és/vagy PAH)	13/19 (68.4)
Dermatomyositis/polymyositis (ILD és/vagy PAH)	3/19 (15.8)
Szisztémás lupus erythematosus (ILD és/vagy PAH)	2/19 (10.5)
MCTD (ILD és/vagy PAH)	1/19 (5.3)

Rövidítések: SSc, szisztémás scleroderma; ILD, interstitialis tüdő betegség; PAH, pulmonális artériás hipertenzió; CTD, kötőszöveti betegség; MCTD, kevert kötőszöveti betegség

A nyelőcső funkcionális vizsgálatokat medián 2 hónappal (IQR; 1-6 hónap) a műtét előtt végeztük el. Az intraoperatív ischaemiás idő 258 (224.5-283.5) perc volt.

5.4.2 Légzőrendszeri vizsgálatok transzplantációt követően

Akut kilökődési reakció a postoperatív időszakban 6 páciens esetében volt detektálható (4 beteg a PEM csoportban, 2 beteg az IEM csoportban. 2 betegnél észleltünk obliteratív bronchiolitist (BOS) a LTx utáni 6 hónapban (1 beteg SSc-vel az AEM csoportban és egy beteg RA-el a PEM csoportban).

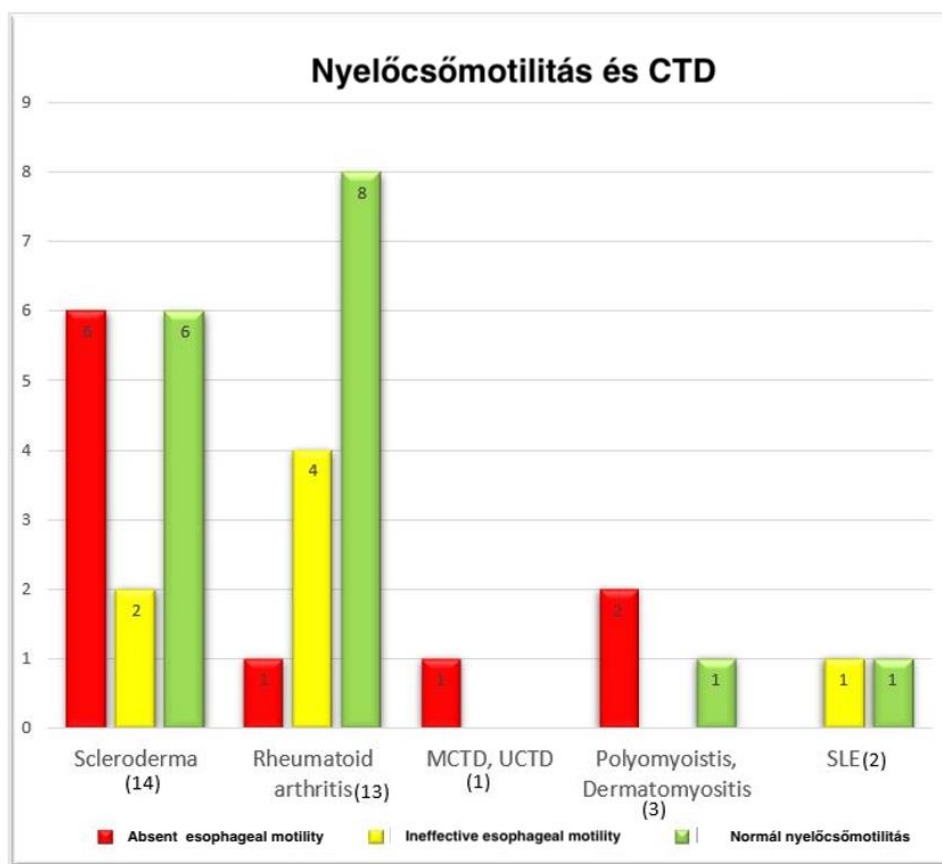
5.4.3 Lung allocation score (LAS)

A medián LAS a CTD csoportban 39.89 (38.0-49.5) volt. A PEM csoportban 38.7 (37.1-45.9) az IEM csoportban 38.7 (36.5-44.1) közel azonos pontszám volt megfigyelhető, az AEM csoport medián pontszáma 43.9 (39.6-52.3) magasabb volt, a csoportok közötti különbség azonban nem bizonyult szignifikánsnak ($p=0.63$)

5.4.4 A nyelőcsőmotilitási adatok bemutatása transzplantáció előtt és után

Pre-LTx nyelőcső motilitási adatok az **14. ábrán** láthatóak.

14. ábra. Pre-transzplantációs nyelőcsőmotilitás megoszlása a különböző kötőszöveti betegségek esetén



Forrás: Csucska M, Razia D, Masuda T, Omar A, Giulini L, Smith MA, Walia R, Bremner RM, Mittal SK. Bilateral Lung Transplant for a Connective Tissue Disorder: Esophageal Motility and 3-year Survival. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2021 Jun 15:S1043-0679(21)00285-9.

Mind a 33 beteg átesett preoperatív HRM vizsgálaton. 10 betegnél (30.3%) detektáltunk hiányzó nyelőcső motilitást, 7 betegnél (21.2%) ineffektív nyelőcső motilitást, és 16 betegnél (48.5%) mértünk megtartott nyelőcsőtest funkciót. Egy beteg eredménye a PEM csoportban a manometriás vizsgálat alapján megfelelt III. típusú achalásiának, azonban a párhuzamosan elvégzett gastro-duodenoszkópia és báriumnyelés vizsgálat nem mutatott LES diszfunkciót, valamint a beteg is panaszmentes volt ezirányban, ezért a beteget a PEM csoportba integráltuk.

Post-LTx HRM vizsgálat 29 beteg esetében volt megfelelően dokumentálva (87.9%). Az AEM csoportban 8/10 (80%) volt elérhető a pre- és a post-LTx HRM az analíziskor. Minden beteg esetében a pre-LTx mért, teljesen hiányzó nyelőcsőtest funkció permanensnek bizonyult a transzplantáció után (100%). Az IEM csoportban 6/7 (85%) esett át post-LTx HRM vizsgálaton.

Ebből 5 beteg (83.3%) mutatott jelentős javulást a nyelőcső motilitás terén, a DCI a normál tartományba emelkedett, 1 beteg esetében azonban megmaradt az inefektív nyelőcsőtest funkció (16.7%). A PEM csoport 16 betege közül 15-nél volt fellelhető a post-operatív vizsgálat eredménye (93.8%), ezek közül 14 beteg (93.3%) normális nyelőcsőtest funkcióval jelentkezett, míg 1 betegnél gyengült (ineffektív) nyelőcsőtest funkciót mértünk (6.7%).

5.4.5 Alsó nyelőcső sphincter funkciója

Összesen 10/33 beteg (30.3%) esetében detektáltunk manometriás hiatus herniát transzplantáció előtt, 6/29 betegnél (20.7%) transzplantáció után, ez szignifikáns csökkenést jelent ($p=0.05$). A LES nyomás (24.6 vs. 38 mmHg; $p=0.18$), valamint az abdominális LES hossz (2.5 vs. 2.2 cm; $p=0.7$) esetében azonban nem mértünk szignifikáns különbséget transzplantáció előtt és után.

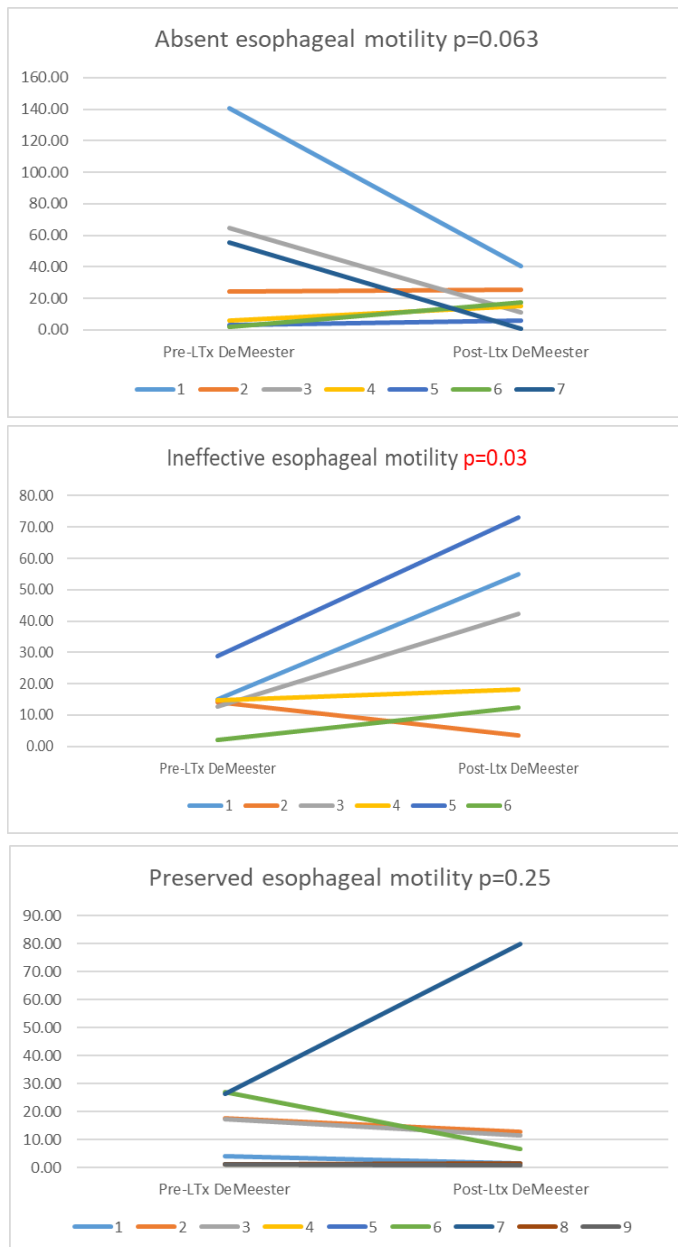
5.4.6 24 órás ambuláns pH metria

A 33 CTD-vel diagnosztizált betegből 30 (90.9%) esetben találtunk kielégítő pre-transzplantációs dokumentációt, és 27 (81.8%) esetben post-transzplantációs adatokat a 24 órás ambuláns pH mérésekkel kapcsolatban. 14/30 beteg (46.7%) esetében mértünk abnormális DeMeester score-t pre-LTx.

Bizonyos különbségeket megfigyeltünk a csoportok között. A medián proximális savas epizódok száma az AEM csoportban 4 (IQR, 0-7) az IEM csoportban 1 (0-7), és a PEM csoportban 0 (0-1) volt. A medián DeMeester score pre-LTx a legmagasabb az AEM csoportban volt 30.7 (IQR, 5.1-74.4), az IEM csoport 14.2 (IQR, 4.6-15.0), és a PEM csoport 6.4 (IQR 1.3-18.3) pontot mutatott. Ezek a különbségek nem bizonyultak szignifikánsnak ($p=0.16$). 13/27 beteg esetében (48.1%) mértünk patológiás refluxot transzplantáció

után. 22/33 beteg esetében (66.7%) állt rendelkezésre mind a pre mind a post-LTx pH vizsgálat eredménye. A **15. ábra** mutatja a DeMeester score alakulását az egyes csoportokon belül. A betegek az AEM és a PEM csoportba sorolt betegek nem mutattak szignifikáns változást, az IEM csoport értékei a refluxbetegségek tekintetében a szignifikánsan emelkedtek ($p=0.03$).

15. ábra. Nyelősőmotilitás és DeMeester score kapcsolata a tüdőtranszplantáció kapcsán



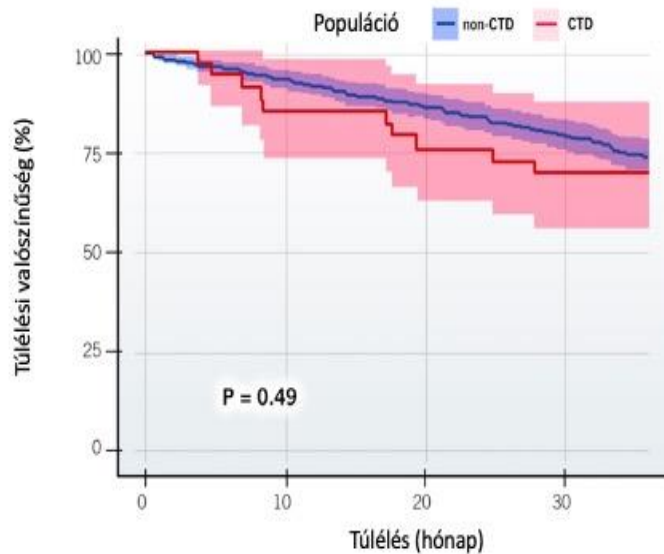
5.4.7 Oesophago-gastro-duodenoscopy

Minden transzplantáción átesett betegnél elvégeztük a felső endoszkópos vizsgálatot. Endoszkópos hiatus herniát (I-es típusú 2 cm-t meghaladó rekeszsérv) 1/16 betegnél (6.25%) diagnosztizáltunk a PEM, 1/7 betegnél (14.3%) az IEM, és 3/10 betegnél (30%) az AEM csoportban. A Barrett oesophagus szintén nem volt gyakori megfigyelés: az AEM csoportban 1/10 (10%), a PEM csoportban 3/16 (18.75%) esetben detektáltunk ilyen elváltozást. Két beteg esetében regisztráltunk továbbá Los Angeles Grade A oesophagitist, súlyosabb fokú gyulladást nem diagnosztizáltunk a betegpopulációnkban.

5.4.8 A túlélési adatok bemutatása

Az 1-éves túlélés tekintetében a Kaplan-Meier analízis az összes tüdőtranszplantáción átesett beteg esetében 91.1%-os (451/495) eredményt mutatott. A CTD-vel nem diagnosztizált betegek túlélése 91.8% (424/462 beteg) és 73.4% (339/462) volt 1- illetve 3-évet követően. A CTD csoportban megegyező időintervallumokban a túlélés 81.8% (27/33 beteg) illetve 66.7% (22/33 beteg) volt. Az összesített átlagos túlélés 67.7 hónap volt a CTD, illetve 60.3 hónap volt a non-CTD csoportban. A túlélési adatok 1 és 3 éves távlatban is alacsonyabbnak bizonyultak a kötőszöveti betegség miatt transzplantált betegek esetében, a különbség azonban nem bizonyult szignifikánsnak ($p=0.2$ az 1-éves és $p=0.5$ a 3-éves túlélés esetében) **16. ábra.**

16. ábra. Túlélési adatok összehasonlítása a kötőszöveti betegség miatt tüdőtranszplantáción átesett betegek (CTD) vs. az egyéb okból tüdőtranszplantáción átesett betegekkel (Non-CTD).



Forrás: Csucska M, Razia D, Masuda T, Omar A, Giulini L, Smith MA, Walia R, Bremner RM, Mittal SK. Bilateral Lung Transplant for a Connective Tissue Disorder: Esophageal Motility and 3-year Survival. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2021 Jun 15 :S1043-0679(21)00285-9.

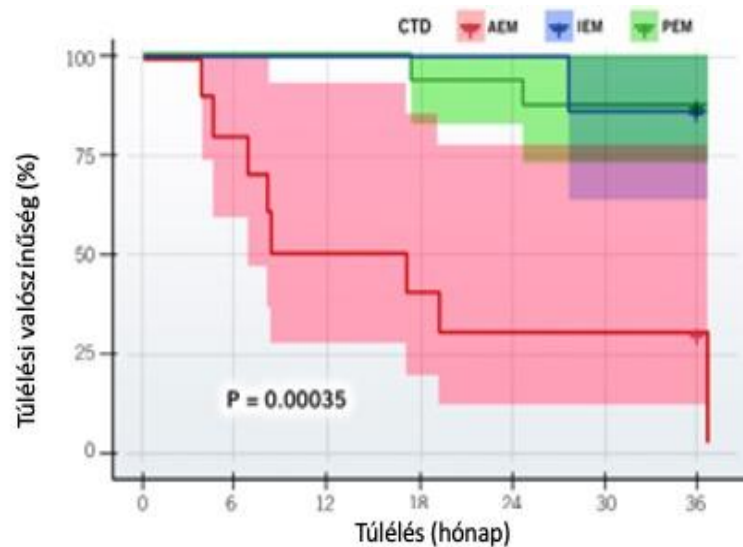
A motilitás tekintetében a túlélés a következő képpen alakult a CTD csoportban. Az 1-éves túlélés vizsgálatokor a betegek a PEM csoportban 94,7 %-os (15/16) és IEM csoportban 100%-os (7/7) túlélést mutattak, ami hasonló a nem CTD miatt transzplantált betegek túlélési eredményeivel. Az AEM csoport betegeinél azonban 50%-os 1-éves túlélést mértünk (5/10). A különbségek szignifikánsnak bizonyultak ($p=0.001$). A 3-éves túlélés esetében a PEM csoportban 87.5% (14/16), az IEM csoportban 85.7% (6/7) volt, az AEM csoportban a betegek szignifikánsan kisebb hányada, mindössze 20%-a (2/10) volt életben 3-év után ($p<0.001$). Az összesített túlélés is szignifikánsan alacsonyabb volt az AEM csoportban (21.7 hónap) mint a PEM (68.5 hónap) és az IEM csoportban (83.1 hónap), $p<0.001$, **17. ábra**.

A halál oka az AEM csoportban 1-éven belül leggyakrabban krónikus allograft diszfunkció volt ($n=4$), valamint 1 esetben nem sikerült információt nyernünk ($n=1$ otthonában halt meg). A további két haleset 3-éven belül antitest mediált reakció miatt következett be, valamint egy esetben aorta disszekciót követő veseelégtelenség miatt történt. A halálok a PEM csoportban

metasztatizáló daganat (n=1) valamint ismeretlen ok miatt történt (n=1). Az IEM csoportban ischaemiás stroke ált az egyetlen haláleset hátterében (n=1).

Krónikus allograft diszfunkció mentes túlélés esélye szignifikánsan alacsonyabb volt az AEM csoportban, mint a PEM és IEM csoportban. (40% vs. 56.3% illetve 71.3% p=0.013).

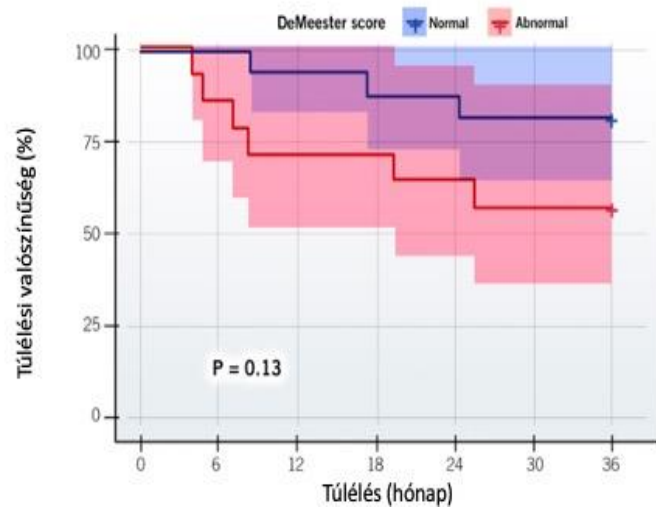
17. ábra. Túlélési adatok bemutatása a tüdőtranszplantációt követően a nyelősőmotilitás függvényében.



Forrás: Csucska M, Razia D, Masuda T, Omar A, Giulini L, Smith MA, Walia R, Bremner RM, Mittal SK. Bilateral Lung Transplant for a Connective Tissue Disorder: Esophageal Motility and 3-year Survival. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2021 Jun 15: S1043-0679(21)00285-9.

A refluxbetegség tekintetében a pre-LTx abnormális DeMeester score-t mutató betegek 1-éves túlélése 71.4%-os (10/14 beteg), 3-éves túlélése 57.1%-os (8/14) volt, mely elmarad a normális DeMeester score-t mutató betegektől (87.5%-os 1-éves, 81.3%-os 3-éves túlélés), de a különbség nem volt szignifikáns (p=0.09, p=0.13) **18. ábra.**

18. ábra. Kötőszöveti betegség miatt tüdőtranszplantáción átesett betegek túlélése a patológiás refluxbetegség függvényében.



Forrás: Csucska M, Razia D, Masuda T, Omar A, Giulini L, Smith MA, Walia R, Bremner RM, Mittal SK. Bilateral Lung Transplant for a Connective Tissue Disorder: Esophageal Motility and 3-year Survival. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2021 Jun 15:S1043-0679(21)00285-9.

Vizsgáltuk a túlélést a lung allocation score függvényében is. Minden beteghez a CTD csoportban pre-transzplant AEM-el diagnosztizálva egy becsült valószínűség szerinti csoportot (1:4) párosítottunk a CTD kohort betegeiből. Nem volt különbség a LAS alapján a 2 alcsoport között ($p=0.999$) **9. táblázat**. A tüdőtranszplantáció recipienseinek túlélése a CTD csoportban AEM-el szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult 1- és 3-éves távlatban egyaránt, mint a párosított CTD kohortban (CTD-AEM: 50% és 20%, Non-CTD: 92.5% és 65%, $p=0.001$ és $p=0.012$). Az átlagos túlélés a CTD csoportban AEM-el 21.7 hónap míg a párosított non-CTD csoportban 67.9 hónap volt.

9. táblázat. Alap karakterisztikai sajátosságok becsült valószínűség szerinti párosítás alcsoportjaiban

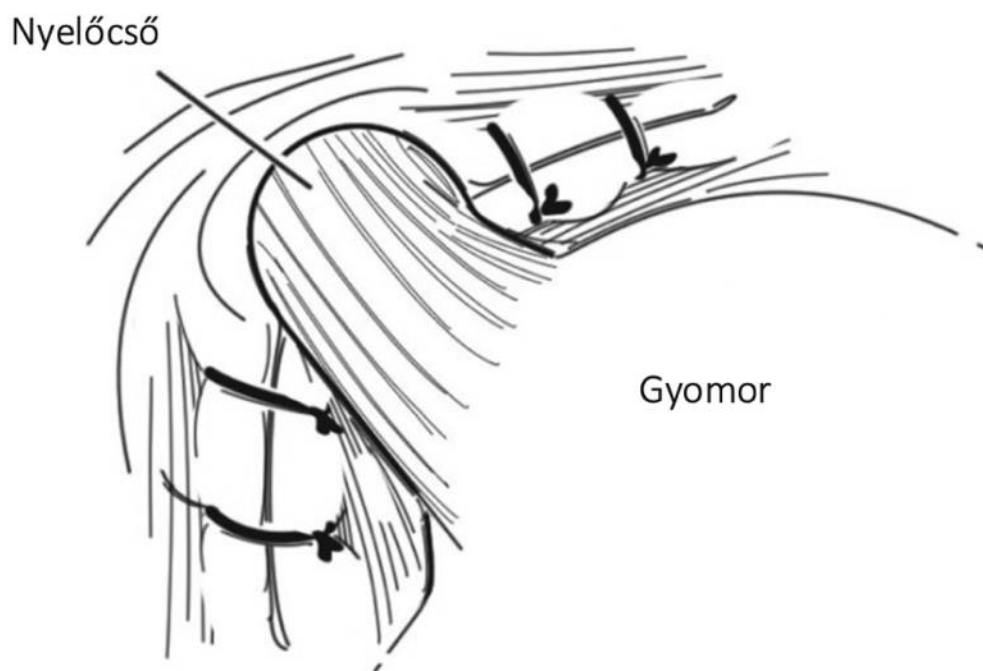
Változók	Alcsoportok		Standardizált átlagos különbség	p érték
	CTD és AEM	Non-CTD		
LAS	43.5 ± 6.1	43.5 ± 6.1	0.00055	0.999

Rövidítések; CTD, kötőszöveti betegség; AEM, absent esophageal motility; LAS, lung allocation score

5.4.9 Anti-reflux műtétek a betegpopulációban

A CTD-s betegek közül 4/33 (12%) esetén végeztünk anti-reflux műtéten a transzplantációt követő 3 hónapban, 2/16 (12.5%) beteg a PEM csoportban Toupet szerinti laparoszkopos anti-reflux plasztikán, 2 (20%) beteg az AEM csoportban laparoszkopos Roux-Y bypass műtéten esett át. Minden esetben rekonstruáltuk a hiatus oesophageit a tradicionális antero-posterior irányú zárás mellett a transzverz átmérőnek megfelelő öltésekkel is (**19. ábra**). A műtéteket követő rövid (30 napos) posztoperatív időszakban komplikációt nem regisztráltunk.

19. ábra. A módosított rekeszi rekonstrukció sematikus ábrája



Forrás: Csucska M, Sumeet K M, Kovács B, Kremzer T, Ozorai L, Lóderer Z, Juhász Á. Tapasztalataink a rekeszsérvek laparoszkopos sebészetével [Our experience with the laparoscopic surgery of hiatal hernias]. Orv Hetil. 2021 May 9;162(19):754-759.

6. Összefoglalás, konklúzió

A szisztémás kötőszöveti betegségben szenvedők súlyos, többszervet érintő diszfunkcióktól szenvednek, melyek a tüdőt és a gastrointesztinális rendszert egyaránt érinthetik. A tüdő funkció progresszív csökkenése indikációja lehet a tüdő transzplantációnak egyes CTD-s betegeknek. A Nemzetközi Szív és Tüdőtranszplantációs Társaság ajánlásai hangsúlyozzák, hogy a gastrointesztinális komplikációk egyidejű jelenléte jelentősen ronthatja a post-transzplantációs túlélést. Tanulmányomban prezentáltam eredményeinket a tüdőtranszplantációt követően, különös tekintettel a túlélés és a nyelőcsőmotilitási zavarok valamint a patológiás refluxbetegség kapcsolatára.

Intézetünk az elmúlt években az Egyesült Államok legfoglalkoztatottabb intézete a tüdőtranszplantáció vonatkozásában, a CTD-ben szenvedő betegek transzplantációs aránya jóval magasabb az országos átlagnál (0.7 vs. 6.7%). Bár a tanulmány egyik korlátja a kis esetszámú beteg kohorsz, biztonsággal kijelenthető, hogy a dolgozat megírásakor egy centrumhoz köthető, hasonló méretű beteganyag kifejezetten ritka az irodalomban.

Stevens 1964-ben [78] majd Gasper 2007-ben [79] bemutatta, hogy a nyelőcső diszmotilitás gyakori a CTD-s betegeknek, scleroderma és nem-scleroderma típusú betegségeknek egyaránt. Lock 1998-ban [84] szignifikás összefüggést talált a nyelőcsődiszmotilitás és a csökkent tüdőkapacitás között sclerodermás betegeknek.

Masuda és tsai. [85] tanulmányukban leírták, hogy a nyelőcső motilitási zavarai gyakoriak a tüdőtranszplantált betegek esetében, de a súlyosság tekintetében különbségek mutatkoznak az obstruktív és restriktív tüdőbetegek között. Vizsgálatuk során a nyelőcső perisztaltzis javuló tendenciát mutatott LTx után, melyet a pulmonális fiziológia javulásának tulajdonítottak.

Az eredményeink alapján kijelenthető, hogy még az ineffektív, de akár minimális aktivitást mutató nyelőcsőfunkció is javulhat tüdő transzplantációt követően CTD-s betegeknek. Az

abszens nyelőcsőmotilitás esetében azonban a perisztaltikus vigor változatlan marad. Azt gondolom, hogy ezen betegek esetében nem csupán a végstádiumú tüdőbetegség pulmonális élettani változásai, hanem a CTD maga is okozhat funkcióvesztést. Ezen betegeknél továbbá a CTD hatás domináns, a tüdőfunkció LTx-el történő helyreállítása nem jelent változást a nyelőcsőfunkció vonatkozásában. Az ineffektivitást nyelőcsőmotilitás, mely nem teljesen aperisztaltikus, lehet pulmonális elváltozás következménye, és helyreállhat transzplantációt követően, ahogy azt betegeinknél megfigyelhettük.

A nyelőcsőfunkció javulása különösen fontos gastro-oesophagealis refluxbetegségben szenvedő betegek esetében. Young és tsai. [86] kimutatták, hogy a pathológiás reflux magasabb arányban fordul elő tüdőtranszplantáció után, mint előtte. Tanulmányunk ezzel összhangban szintén a refluxbetegség gyakoriságának minimális emelkedését mutatta (46% pre-LTx vs. 48% post-LTx. A refluxbetegség gyakori előfordulása tüdő transzplantáció előtt (46%) hasonló más tanulmányokban leírtakkal.

Khan és tsai. [87] leközölték, hogy a sclerodermás betegek 1-éves túlélése 59-93.4% között változik centrumok között, de nem vizsgálták a nyelőcső aperisztaltizist a meta-analysis során. Pradere és tsai. [6] túlélés tekintetében az európai betegcsoportoknál az egyéb okból transzplantált betegekhez hasonló eredményeket mértek sclerodermás pácienseiknél. A mi eredményeink némileg ellent mondanak ennek, a rövid távú túlélés alacsonyabbnak bizonyult (81.8% vs. 91.8%) bár a különbség nem volt szignifikáns $p=0.2$. Amikor a betegeket kategorizáltuk nyelőcsőmotilitás szerint, nyilvánvalóvá vált, hogy a pre-transzplant ineffektív és normál motilitást mutató betegek túlélési eredményei kiemelkedőnek mondhatók (1-éves túlélés 94.7 és 100%, 3-éves túlélés 87.5% és 85.7%) míg az abszens nyelőcsőperisztaltizis-os betegek 1-éves túlélése mindössze 50%-os, 3-éves túlélése 20%-os volt ($p<0.001$ és $p<0.001$). Mivel a kohorsz jelentős részét aperisztaltikus nyelőcsőmotilitású betegek teszik ki, ez magyarázhatja a CTD-s betegek összesített alacsonyabb túlélését.

Végezetül említést kell tenni a tüdőtranszplantációt követő, nyelőcsőmotilitási zavarokat és gastro-oesophagealis refluxbetegségeket érintő terápiás lehetőségekről, különösen annak fényében, hogy a refluxbetegség gyakorisága várhatóan emelkedik transzplantációt követően. Gyógyszeres kezelés mellett a korai anti-reflux plasztikák az irodalom szerint kedvezően befolyásolhatják a FEV-1 csökkenést és a várható túlélést egyaránt [88]. Kiemelendő azonban, hogy bár a laparoszkópos anti-reflux plasztika jelenleg az arany standard a patológiás refluxbetegség kezelésében, a műtétet követő kiújulás ritkán, de dokumentált jelenség [89]. Nehézség továbbá, hogy a CTD-k mellett gyakran megfigyelt aperisztaltikus nyelőcsőfunkció mellett laparoszkópos fundoplikáció nem ajánlott, a postoperatív diszfágia gyakori előfordulása miatt [89]. Ezen betegeknél a laparoszkópos Roux-Y bypass műtét jelenthet megoldást, ez azonban hosszú távon lényegesen megterhelőbb lehet a tüdőtranszplantáción átesett beteg számára. Meggyőződésünk szerint a megfelelő betegválasztás mellett megoldást a műtéttechnika módosítása, tökéletesítése jelentheti.

Minden anti-reflux műtét fontos része a hiatus oesophagei rekonstrukciója. Intézetünkben a rekeszi defektus egy módosított rekonstrukcióját alkalmaztuk, mely során a hiatus oesophagei tradicionális anteroposterior zárása mellett, 2-3 óránál behelyezett, úgy nevezett transzverz szűkítő öltéseket alkalmaztunk [90]. Ezt a módosítást az az irodalomban dokumentált megfigyelés inspirálta, hogy a kiújulás ezen a ponton a leggyakoribb [91]. Reményeink szerint ez csökkentheti a kiújulást, jobb hosszabb távú eredményeket jelenthet, a dolgozat megírásakor utánkövetésés vizsgálatok azonban nem állnak rendelkezésre, így a módszer validitása kérdéses. Az alacsony műtéti szám a vizsgálati populációban nem tette lehetővé a statisztikai összehasonlítást a refluxműtéten átesett, illetve nem átesett betegek túlélése között. Céлом a jövőben ezen műtéti megoldás előnyeinek egyértelmű igazolása.

Tanulmányunk korlátokkal rendelkezik. Legfontosabb hátrány, hogy ez egy retrospektív, egy-centrumos kohorsz vizsgálat, ez azonban könnyen kiküszöbölhető egy multicentrikus vizsgálattal. Továbbá az alacsony mintaszám az alcsoportokban nem tette lehetővé a bemutatott statisztikai vizsgálatoknál bonyolultabb elemzések kivitelezését. Végezetül vizsgálatunk a túlélésre fókuszált, a rehabilitáció részleteit, a kórházi tartózkodást hosszúságát vagy az esetleges kórházi visszavételt nem rögzítettük.

Összefoglalásul elmondható, hogy bár a CTD nem feltétlenül kontraindikációja a tüdőtranszplantációnak, a CTD-ben szenvedő, pre-transzplant motilitási vizsgálatokon aperisztaltikus nyelőcsőfunkciót mutató betegek túlélése szignifikánsan alacsonyabb a tüdőtranszplantációt követően. Normális vagy ineffektív nyelőcsőmotilitást mutató CTD-s betegek perisztaltizisa jó eséllyel javul transzplantációt követően, túlélésük is kiemelkedően jónak mondható. Eredményeink alapján kijelenthető, hogy a nagy felbontású manometriás vizsgálat fontos része a pre-LTx kivizsgálásnak, és a nyelőcső aperisztaltizist kiemelten figyelembe kell venni a tüdőtranszplantáció mérlegelésekor a CTD-s betegeknél. További kutatómunkám során részletes, prospektív vizsgálatokkal kívánom a dolgozat eddigi eredményeit kiegészíteni.

7. A dolgozat új megállapításai

- A betegcsoportban az ineffektív és normál nyelőcsőmotilitás a tüdőtranszplantációt követően szinte minden esetben javul, vagy normális tartományban marad.
- Ezzel szemben az aperisztaltikus nyelőcsőtest funkció nem mutat javulást, tüdőtranszplantációt követően az abszens nyelőcsőtest motilitás változatlan marad.
- Intézetünkben a szisztémás kötőszöveti betegségek tüdőtranszplantációt követő rövidtávú túlélése alacsonyabb, mint az egyéb okból tüdőtranszplantáción átesett betegeké, bár a különbség nem bizonyult szignifikánsnak.
- A hiányzó nyelőcsőtest motilitással rendelkező betegek tüdőtranszplantációt követő 1- és 3-éves túlélése szignifikánsan alacsonyabb az ineffektív, vagy normál nyelőcsőtest motilitással rendelkező betegek 1- és 3-éves túlélésénél
- A patológiás refluxbetegségben szenvedő betegek túlélése rosszabb, mint ezen kórképtől nem szenvedő betegeké, de a különbség nem bizonyult szignifikánsnak.

8. Irodalomjegyzék

- [1] Valapour M., Lehr C, Skeans M et al.: OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Lung. *American Journal of Transplantation* 19 (2019) 404–84.
- [2] Valapour M., Lehr C, Skeans M et al.: OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Lung. *American Journal of Transplantation* 20 (2020) 427-508.
- [3] Egan T, Murray R, Bustami T et al.: Development of the New Lung Allocation System in the United States. *American Journal of Transplantation* 5 (2006) 1212–27.
- [4] Carmen-Pilar S, Armadans L, Fonollosa V et al.: Survival Prognostic Factors and Markers of Morbidity in Spanish Patients with Systemic Sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 56, 12 (1997) 723–28.
- [5] Miele C, Schwab K, Saggar R et al.: Lung Transplant Outcomes in Systemic Sclerosis with Significant Esophageal Dysfunction. A Comprehensive Single-Center Experience. *Annals of the American Thoracic Society* 13, 6 (2016) 793-802.
- [6] Pradère P, Tudorache I, Magnusson J et al.: Lung Transplantation for Scleroderma Lung Disease: An International, Multicenter, Observational Cohort Study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 37, 7 (2018) 903–11.
- [7] Weill D, Benden C, Corris P et al.: A Consensus Document for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2014—An Update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 34, 1 (2015) 1–15.
- [8] Panchabhai T, Abdelrazek H, Bremner R: Lung Transplant in Patients with Connective Tissue Diseases. *Clinics in Chest Medicine* 40, 3 (2019) 637–54.
- [9] King B, Iyer H, Leidi A et al.: Gastroesophageal Reflux in Bronchiolitis Obliterans Syndrome: A New Perspective. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 28, 9 (2009) 870–75.

- [10] Spagnolo P, Cordier J, Cottin V: Connective Tissue Diseases, Multimorbidity and the Ageing Lung. *European Respiratory Journal* 47, 5 (2016) 1535–58.
- [11] Hernandez-Gonzalez F, Prieto-González S, Brito-Zeron P et al.: Impact of a Systematic Evaluation of Connective Tissue Disease on Diagnosis Approach in Patients with Interstitial Lung Diseases. *Medicine* 99, 4 (2020) e18589.
- [12] Murphy-Ryan M, Psychogios A, Lindor, N: Hereditary Disorders of Connective Tissue: A Guide to the Emerging Differential Diagnosis. *Genetics in Medicine* 12, 6 (2010) 344–54.
- [13] Danieli M, Fraticelli P, Salvi A et al.: Undifferentiated Connective Tissue Disease: Natural History and Evolution into Definite CTD Assessed in 84 Patients Initially Diagnosed as Early UCTD. *Clinical Rheumatology* 17, 3 (1998) 195–201.
- [14] Hoogen, F, Khanna D, Fransen J et al.: 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis & Rheumatism* 65, 11 (2013) 2737–47.
- [15] Wasserman A. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *American Family Physician* 84. 11 (2011) 1245–52.
- [16] Kuhn A, Bonsmann G, Anders H et al.: The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Deutsches Ärzteblatt* 143, 112 (2015) 423-32.
- [17] Carstens P, Schmidt J. Diagnosis, Pathogenesis and Treatment of Myositis: Recent Advances. *Clinical & Experimental Immunology* 175, 3 (2014) 349–58.
- [18] Gunnarsson R, Hetlevik S, Lilleby V et al. Mixed Connective Tissue Disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 30, 1 (2016) 95–111.
- [19] Thorne I, Sutcliffe N. Sjögren’s Syndrome. *British Journal of Hospital Medicine* 78, 8 (2017) 438–42.

- [20] Yoo H, Hino T, Han J et al. Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease (CTD-ILD) and Interstitial Lung Abnormality (ILA): Evolving Concept of CT Findings, Pathology and Management. *European Journal of Radiology Open* 8 (2021) 100311.
- [21] De Oliveira N, Osaki S, Maloney J et al. Lung Transplant for Interstitial Lung Disease: Outcomes for Single versus Bilateral Lung Transplantation. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 14, 3 (2012) 263–67.
- [22] Zhong D, Wu C, Bai J, Hu C et al. Comparative Diagnostic Efficacy of Serum Krebs von Den Lungen-6 and Surfactant D for Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Diseases: A Meta-Analysis. *Medicine* 99, 16 (2020) e19695.
- [23] Mira-Avendano I, Abril A, Burger D et al. Interstitial Lung Disease and Other Pulmonary Manifestations in Connective Tissue Diseases. *Mayo Clinic Proceedings* 94, 2: 309–25.
- [24] Lee J., Collard H, Raghu G et al. Does Chronic Microaspiration Cause Idiopathic Pulmonary Fibrosis? *The American Journal of Medicine* 123, 4 (2010) 304–11.
- [25] Maturu V, Lakshman A, Bal A et al. Antisynthetase Syndrome: An under-Recognized Cause of Interstitial Lung Disease. *Lung India* 33, 1 (2016) 20.
- [26] Amarnani R, Yeoh S, Denny E et al. Lupus and the Lungs: The Assessment and Management of Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Medicine* 7 (2021) 1039.
- [27] Venuta F, Van Raemdonck D. History of Lung Transplantation. *Journal of Thoracic Disease* 9 (2017) 12.
- [28] The UNOS lung transplantation registry. <https://unos.org/data/> (2015)

- [29] Smits J, Nossent G, Evrard P et al.: Lung Allocation Score: The Eurotransplant Model versus the Revised US Model – a Cross-Sectional Study. *Transplant International* 31, 8 (2018) 930–37.
- [30] Holm M, Immer F, Benden C: Lung Allocation for Transplant: The European Perspective. *Clinical Transplantation* 34, 7 (2020) e13883.
- [31] Li S, Miller R, Tumin D et al.: Lung Allocation Score Thresholds Prioritize Survival After Lung Transplantation. *CHEST* 156, 1 (2019) 64–70.
- [32] Egan T, Edwards L.: Effect of the Lung Allocation Score on Lung Transplantation in the United States. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 35, 4 (2016) 433–39.
- [33] Aryal S, Nathan S. Single vs. Bilateral Lung Transplantation: When and Why. *Current Opinion in Organ Transplantation* 23, 3 (2018) 316–23.
- [34] Elmer A, Birrer M, Weiss J et al.: Extended-Criteria Donors in Lung Transplantation in Switzerland: An Evaluation of Two Adapted Lung Donor Scores. *Swiss Medical Weekly* 148 (2018) w14614.
- [35] Sundaresan, S, Trachiotis G, Aoe M et al.: Donor Lung Procurement: Assessment and Operative Technique. *The Annals of Thoracic Surgery* 56, 6 (1993) 1409–13.
- [36] Raemdonck D, Keshavjee S, Levvey B et al.: Donation after Circulatory Death in Lung Transplantation—Five-Year Follow-up from ISHLT Registry. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 38, 12 (2019) 1235–45.
- [37] Raemdonck D, Vanaudenaerde B, Verleden S et al.: Outcome after Lung Transplantation Is Comparable between DCD and DBD, *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 32, 4 (2015) Suppl. 122.
- [38] Kootstra G, Daemen J, Oomen A.: Categories of Non-Heart-Beating Donors. *Transplantation Proceedings* 27, 5 (1995) 2893–94.

- [39] Munshi L, Keshavjee S, Cypel M.: Donor Management and Lung Preservation for Lung Transplantation. *The Lancet Respiratory Medicine* 1, 4 (2013) 318–28.
- [40] Padilla A, Padilla J.: Lung Preservation: Current Practices. *Archivos de Bronconeumología* 40, 2 (2004) 86–93.
- [41] Abe M, Jimi S, Hama H et al.: A Novel Method for Preserving Human Lungs Using a Super-Cooling System. *The Annals of Thoracic Surgery* 82, 3 (2006) 1085–88.
- [42] Steen S, Sjöberg T, Pierre L et al.: Transplantation of Lungs from a Non-Heart-Beating Donor. *The Lancet* 357, 9259 (2001) 825–29.
- [43] Cypel M, Yeung J, Liu M et al.: Normothermic Ex Vivo Lung Perfusion in Clinical Lung Transplantation. *The New England Journal of Medicine* 364, 15 (2011) 1431–40.
- [44] Cypel M, Yeung JC, Hirayama S, et al.: Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion. *Journal of Heart Lung Transplantation*. 12 (2008) 1319–25.
- [45] Warnecke G, Raemdonck D, Smith M, et al.: Normothermic Ex-Vivo Preservation with the Portable Organ Care System Lung Device for Bilateral Lung Transplantation (INSPIRE): A Randomised, Open-Label, Non-Inferiority, Phase 3 Study'. *The Lancet Respiratory Medicine* 6, 5 (2018) 357–67.
- [46] Loor G, Warnecke G, Villavicencio M et al.: Portable Normothermic Ex-Vivo Lung Perfusion Ventilation, and Functional Assessment with the Organ Care System on Donor Lung Use for Transplantation from Extended-Criteria Donors (EXPAND): A Single-Arm, Pivotal Trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 7, 11 (2019) 975–84.
- [47] Barat M, Konrad H.: Tracheal Bronchus. *American Journal of Otolaryngology* 8, 2 (1987) 118–22.
- [48] Lyen S, Wijesuriya S, Ngan-Soo E, et al.: Anomalous Pulmonary Venous Drainage: A Pictorial Essay with a CT Focus. *Journal of Congenital Cardiology* 1, 1 (2017) 7.

- [49] Loor G, Simpson L, Parulekar A.: Bridging to Lung Transplantation with Extracorporeal Circulatory Support: When or When Not? *Journal of Thoracic Disease* 9 (2017) 9.
- [50] Sunder, T.: Extracorporeal membrane oxygenation and lung transplantation. *Indian Journal Thoracic Cardiovascular Surgery* (2021)
- [51] Mason D, Boffa D, Murthy S et al.: Extended Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation after Lung Transplantation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 132, 4 (2006) 954–60.
- [52] Semenkovich J, Glazer H, Anderson D et al.: Bronchial Dehiscence in Lung Transplantation: CT Evaluation. *Radiology* 194, 1 (1995) 205–8.
- [53] Abdel-Rahman N, Kramer M, Saute M et al.: Metallic Stents for Airway Complications after Lung Transplantation: Long-Term Follow-Up. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 45, 5 (2014) 854–58.
- [54] Spencer J. Prolonged PH Recording in the Study of Gastro-Oesophageal Reflux. *British Journal of Surgery* 56, 12 (1969) 912–14.
- [55] Johnson L, DeMeester T. Development of the 24-Hour Intraesophageal PH Monitoring Composite Scoring System. *Journal of Clinical Gastroenterology* 8 (1986) 52–58.
- [56] Fuchs K, DeMeester T, Albertucci M. Specificity and Sensitivity of Objective Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. *Surgery* 102, 4 (1987) 575–80.
- [57] Fox, M. Bravo Wireless versus Catheter PH Monitoring Systems. *Gut* 55, no. 3: 434–35.
- [58] Lawenko R, Lee Y. Evaluation of Gastroesophageal Reflux Disease Using the Bravo Capsule PH System. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 22, 1 (2016) 25–30.

- [59] Swidnicka-Siergiejko A, Dabrowski A. Prolonged 2-Day Esophageal PH-Metry with Impedance Monitoring Improves Symptom-Reflux Association Analysis. *Digestive Diseases and Sciences* 58, 9 (2013) 2556–63.
- [60] Vaezi M. Should We Bravo? *Gastroenterology* 130, 7 (2006) 2238–39.
- [61] Arif T, Masood Q, Singh J et al.: Assessment of Esophageal Involvement in Systemic Sclerosis and Morphea (Localized Scleroderma) by Clinical, Endoscopic, Manometric and PH Metric Features: A Prospective Comparative Hospital Based Study. *BMC Gastroenterology* 15 (2015) 24.
- [62] Davis C, Mendez B, Flint D et al.: Pepsin Concentrations Are Elevated in the Bronchoalveolar Lavage Fluid of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis after Lung Transplantation. *The Journal of Surgical Research* 185, 2 (2013) 101–8.
- [63] Murthy S, Nowicki E, Mason D et al.: Pretransplant Gastroesophageal Reflux Compromises Early Outcomes after Lung Transplantation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 142, 1 (2011) 47-52.
- [64] Fisichella P, Davis C, Kovacs E. A Review of the Role of GERD-Induced Aspiration after Lung Transplantation. *Surgical Endoscopy* 26, 5 (2011) 1201–4.
- [65] Hathorn K, Chan W, Lo W. Role of Gastroesophageal Reflux Disease in Lung Transplantation. *World Journal of Transplantation* 7, 2 (2017) 103–16.
- [66] Fisichella P, Davis C, Gagermeier J, et al.: Laparoscopic Antireflux Surgery for Gastroesophageal Reflux Disease after Lung Transplantation. *The Journal of Surgical Research* 170, 2 (2011) 279-286.
- [67] Pandolfino J, Sifrim D. Evaluation of Esophageal Contractile Propagation Using Esophageal Pressure Topography. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 24, Suppl. 1 (2012) 20–26.

- [68] Bredenoord A, Fox M, Kahrilas P et al.: Chicago Classification Criteria of Esophageal Motility Disorders Defined in High Resolution Esophageal Pressure Topography (EPT). *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 24, Suppl. 1 (2012) 57–65.
- [69] Xiao Y, Read A, Nicodème F et al.: The Effect of a Sitting versus Supine Posture on Normative Esophageal Pressure Topography Metrics and Chicago Classification Diagnosis of Esophageal Motility Disorders. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 24, 10 (2012) 509–16.
- [70] Zaninotto G, DeMeester T, Schwizer W et al.: The Lower Esophageal Sphincter in Health and Disease. *The American Journal of Surgery* 155, 1 (1988) 104–11.
- [71] Akimoto S, Singhal S, Masuda T et al.: Classification for Esophagogastric Junction (EGJ) Complex Based on Physiology. *Diseases of the Esophagus* 30, 6 (2017) 1–6.
- [72] Masuda T, Mittal S, Kovacs B et al.: Simple Manometric Index for Comprehensive Esophagogastric Junction Barrier Competency Against Gastroesophageal Reflux. *Journal of the American College of Surgeons* 230, 5 (2020) 744-755.
- [73] Weijenborg, P, van Hoeij, Smout F, et al.: Accuracy of Hiatal Hernia Detection with Esophageal High-Resolution Manometry. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 27, 2 (2015) 293–99.
- [74] Kahrilas P, Bredenoord J, Fox M et al.: The Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders, v3.0. *Neurogastroenterology & Motility* 27, 2 (2015) 160–74.
- [75] Pandolfino J, Kim H, Ghosh S et al.: High-Resolution Manometry of the EGJ: An Analysis of Crural Diaphragm Function in GERD. *Official Journal of the American College of Gastroenterology* 102, 5 (2007) 1056–63.

- [76] Nicodème F, Pipa-Muniz M, Khanna K et al.: Quantifying Esophagogastric Junction Contractility with a Novel HRM Topographic Metric, the EGJ-Contractile Integral: Normative Values and Preliminary Evaluation in PPI Non-Responders. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 26, 3 (2014) 353–60.
- [77] Roman S, Gyawali P, Xiao Y et al.: The Chicago Classification of Motility Disorders: An Update. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 24, 4 (2014) 545–61.
- [78] Stevens M, Hookman P, Siegel C et al.: Aperistalsis of the Esophagus in Patients with Connective-Tissue Disorders and Raynaud’s Phenomenon. *New England Journal of Medicine*, 270 (1964) 1218-22.
- [79] Gasper W, Sweet M, Golden J et al.: Lung Transplantation in Patients with Connective Tissue Disorders and Esophageal Dysmotility. *Diseases of the Esophagus* 21, 7 (2008) 650–55.
- [80] Grobman M, Schachtel J, Gyawali C et al.: Videofluoroscopic Swallow Study Features of Lower Esophageal Sphincter Achalasia-like Syndrome in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 33, 5 (2019) 1954–63.
- [81] Baumann B, Byers S, Wasserman-Wincko T et al.: Postoperative Swallowing Assessment After Lung Transplantation. *The Annals of Thoracic Surgery* 104, 1 (2017) 308–12.
- [82] Hirji S, Gulack B, Englum B et al.: Lung Transplantation Delays Gastric Motility in Patients without Prior Gastrointestinal Surgery - A Single-Center Experience of 412 Consecutive Patients. *Clinical Transplantation* 31 (2017) 10-18.
- [83] Armstrong D, Bennett J, Blum A et al.: The Endoscopic Assessment of Esophagitis: A Progress Report on Observer Agreement. *Gastroenterology* 111, 1 (1996) 85–92.

- [84] Lock G, Straub R, Zeuner M et al.: Association of Esophageal Dysfunction and Pulmonary Function Impairment in Systemic Sclerosis. *The American Journal of Gastroenterology* 93, 3 (1998) 341–45.
- [85] Masuda T, Mittal S, Csucska M et al.: Esophageal Aperistalsis and Lung Transplant: Recovery of Peristalsis after Transplant Is Associated with Improved Long-Term Outcomes'. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 160, 6 (2020)1613–26.
- [86] Young L, Hadjiliadis D, Duane Davis R et al.: Lung Transplantation Exacerbates Gastroesophageal Reflux Disease. *CHEST* 124, 5 (2003) 1689–93.
- [87] Khan I, Singer L, Perrot M et al.: Survival after Lung Transplantation in Systemic Sclerosis. A Systematic Review. *Respiratory Medicine* 107, 12 (2013) 2081–87.
- [88] Davidson JR, Franklin D, Kumar S, et al.: Fundoplication to preserve allograft function after lung transplant: Systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 160 (3) (2018) 858-866.
- [89] Bakhos CT, Petrov RV, Parkman HP, Malik Z, Abbas AE. Role and safety of fundoplication in esophageal disease and dysmotility syndromes. *J Thorac Dis.* 2019;11(Suppl 12): S1610-S1617. doi:10.21037/jtd.2019.06.62
- [90] Csucska M, Sumeet K M, Kovács B, et al.: Tapasztalataink a rekeszsérvek laparoskopos sebészetével [Our experience with the laparoscopic surgery of hiatal hernias]. *Orv Hetil.* 162 (19) (2021) 754-759.
- [91] Suppiah AP, Sirimanna S, Vivian J, et al. Temporal patterns of hiatus hernia recurrence and hiatal failure: quality of life and recurrence after revision surgery. *Dis Esophagus* 2017; 30: 1–8.

9. A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények és előadások

9.1 Saját elsőszerzős közlemények

- **Csucska M**, Masuda T, Bremner RM, Mittal SK. Esophagogastric Junction Out-flow Obstruction: Are We Missing Anything? [published online ahead of print, 2020 Apr 14]. *J Clin Gastroenterol*. Impact faktor: 2.973
- **Csucska M**, Masuda T, Bremner RM, Mittal SK. Clinical Symptom Presentation of Hypercontractile Peristalsis in the Era of High-Resolution Manometry: A Single-Center Experience *Dig Dis*. 2020;1-9. Impact faktor: 2.93
- **Csucska M**, Kovács B, Masuda T, Razia D, Bremner RM, Mittal SK. Progression of Hiatal Hernias. *J Gastrointest Surg*. 2020 Sep 28. Impact faktor: 2.57
- **Csucska M**, Mittal SK, Kovács B, Kremzer T, Ozorai L, Lóderer Z, Juhász Á. Tapasztalataink a rekeszsérvek laparoszkoós sebészetével. *Orvosi hetilap* 2021. Elfogadott közlemény, Megjelenés előtt, Impact faktor: 0.5
- **Csucska M**, Razia D, Masuda T, Omar A, Giulini L, Smith MA, Walia R, Bremner RM, Mittal SK. Bilateral Lung Transplant for a Connective Tissue Disorder: Esophageal Motility and 3-year Survival. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Jun 15:S1043-0679(21)00285-9. Impact faktor: 2.01

9.2 Társszerzős közlemények

- Masuda T, Kovacs B, **Csucska M**, Bremner RM, Mittal SK. Pathological Implications of Swallow-Associated Transient Lower Esophageal Sphincter Elevation [published online ahead of print, 2019 Dec 2]. *J Gastrointest Surg.* 2019;10.1007/s11605-019-04452-1. Impact faktor: 2.573
- Masuda T, Mittal SK, Kovacs B, **Csucska M**, Bremner RM. Simple Manometric Index for Comprehensive Esophagogastric Junction Barrier Competency Against Gastroesophageal Reflux. *J Am Coll Surg.* 2020;230(5):744-755.e3. Impact faktor: 4.59
- Masuda T, Mittal SK, **Csucska M**, et al. Esophageal aperistalsis and lung transplant: Recovery of peristalsis after transplant is associated with improved long-term outcomes [published online ahead of print, 2020 Feb 19]. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020; S0022-5223(20)30452-9. Impact faktor: 5.26
- Kovács B, Orosz M, **Csucska M**, Singhal S, Juhász Á, Lóderer Z. Autologous Dermis Graft Implantation: A Novel Approach to Reinforcement in Giant Hiatal Hernias. *Case Rep Surg.* 2018; 2018:9069430. Published 2018 May 8.
- Giulini L, Mittal S, Masuda T, Razia D, **Csucska M**, Walia R, Smith M, Bremner R, Factors associated with Esophageal Motility Improvement After Bilateral Lung Transplant in Patients with an Aperistaltic Esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021, January 09. Impact faktor: 5.26

Kumulatív impact faktor: 25.6

Elsőszerzős impact faktor: 10.98

9.3 A dolgozat témájához kapcsolódó előadások

- Esophageal motility of lung transplant recipients diagnosed with systemic connective tissue disorder: a single center experience

Mate Csucska, Sumeet K. Mittal, Takahiro Masuda, Michael A. Smith, Rajat Walia, Ross M. Bremner

European Society of Esophageal Diseases 2019 Congress, Athén Görögország

- Hypercontractile Motility Disorders of the Esophagus: A Single-Center experience

Máté Csucska, Takahiro Masuda, Ross M. Bremner, Sumeet K. Mittal

Digestive Diseases Week 2019 San-Diego USA

- The Role of high resolution manometry after Toupet fundoplication: Comparing the results with the symptoms remained 6 months after surgery

Máté Csucska, Balázs Kovács, Lilla Ozorai, Árpád Patai, Árpád Juhász

International Society of Esophageal Diseases Congress 2018 Bécs Ausztria

- Disorders associated with Barret's esophagus

Z. Reisz, O. Inczeffi, R Róka, A. Rosztóczy, T. Wittmann, **M Csucska**, G. Volford, I. Németh, L. Tizslavicz

A Magyar Gasztroenterológus Társaság 57. Kongressusa 2015. Siófok Magyarország

10. Köszönetnyilvánítás

Szeretném köszönetemet kifejezni:

- **Dr. Juhász Árpád tanár úrnak**, amiért megmutatta a nyelőcsősebészetben rejlő izgalmas lehetőségeket. Köszönöm továbbá az értékes elméleti és gyakorlati tanácsokat, melyek a dolgozatom elkészítéséhez elengedhetetlenek voltak,
- **Dr. Sumeet K. Mittal professzor úrnak**, az egy éves amerikai tanulmányutam során mutatott kiemelkedő szakmai támogatásáért,
- **Dr. Ross M. Bremner professzor úrnak**, valamint a teljes **Norton Thoracic Institute**-nak, hogy munkatársukként befogadtak, és a kutatási ötleteimet minden szinten támogatták, dolgozatom vázlatteveit építő kritikáikkal egészítették ki,
- **Dr. Lóderer Zoltán főorvos úrnak**, aki az osztályán lehetőséget biztosított a nyelőcsőmotilitási vizsgálatok elvégzésére, és az anti-reflux műtétekben gyakorlat szerzésére,
- **Prof. Dr. Márkus Béla tanár úrnak**, aki kritikai észrevételeivel jelentősen javította a dolgozat minőségét, valamint,
- **minden magyar és amerikai munkatársamnak**, a vizsgálatok során mutatott aktív és segítőkész részvételért.

Clinical Symptom Presentation of Hypercontractile Peristalsis in the Era of High-Resolution Manometry: A Single-Center Experience

Máté Csucska^a Takahiro Masuda^{a, b} Ross M. Bremner^a Sumeet K. Mittal^{a, b}

^aNorton Thoracic Institute, St. Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix, AZ, USA; ^bCreighton University School of Medicine, Phoenix Regional Campus, Phoenix, AZ, USA

Keywords

Esophageal motility disorders · High-resolution esophageal manometry · Jackhammer esophagus · Nutcracker esophagus · Esophagogastric junction outflow obstruction

Abstract

Background: Hypercontractile motility of the esophagus is occasionally noted on high-resolution manometry (HRM), but its clinical correlations are unclear. We compared symptom severity and clinical presentation of patients with hypercontractile motility of the esophagus. **Methods:** This was a retrospective cohort study. We queried a prospectively maintained database for patients who underwent esophageal function testing from October 1, 2016, to October 30, 2018. We included patients with jackhammer esophagus (JE; ≥ 2 swallows with distal contractile integral [DCI] $\geq 8,000$ mm Hg·cm·s), nutcracker esophagus (NE; mean DCI 5,000–8,000 mm Hg·cm·s without meeting JE criteria), or esophagogastric junction outflow obstruction ([EGJOO]: abnormal median integrated relaxation pressure (>15 mm Hg) without meeting achalasia criteria, with JE [EGJOO-h], or normal motility [EGJOO-n]). HRM, endoscopy, barium esophagram, ambulatory pH studies, and symptom questionnaires were re-evaluated for further analysis. Clinical parameters were analyzed using Spearman Rho correlation. Categorical variables were assessed with Fisher exact or chi-square test. **Results:**

Altogether, 85 patients met inclusion criteria. They were divided into 4 subgroups: 28 with JE, 18 with NE, 15 with EGJOO-h, and 24 with EGJOO-n. Patients with EGJOO-h were the most symptomatic overall. No correlation was seen between symptoms and mean DCI ($p \geq 0.05$ all groups) or number of hypercontractile swallows ($\geq 8,000$ mm Hg·cm·s, $p \geq 0.05$). A significant correlation was noted between dysphagia and lower esophageal sphincter pressure (LESP) and LESP integral ($p \leq 0.05$). **Conclusion:** The number of hypercontractile swallows and mean DCI were not associated with patient-reported symptoms. Elevated LESP may be a more relevant contributor to dysphagia. © 2020 S. Karger AG, Basel

Introduction

Hypertensive esophageal peristalsis is an infrequent finding noted during conventional and high-resolution manometry (HRM) [1]. Until recently, patients with a mean pressure exceeding 180 mm Hg on conventional manometry or those with a mean distal contractile integral (DCI) exceeding 5,000 mm Hg·cm·s on HRM were diagnosed with nutcracker esophagus (NE), a super-squeezing esophagus thought to be associated with chest pain of esophageal origin. However, the term NE has recently been discarded. Presently, 2 or more peristaltic

waves with DCI >8,000 mm Hg·cm·s are considered an abnormal finding, defined by the Chicago classification version 3.0 as *jackhammer esophagus (JE)* [2]. The available data about the clinical presentation of these manometric abnormalities are scarce and controversial, and several authors have failed to report any significant correlation of hypercontractile esophageal peristaltic waves (JE or NE) with clinical symptoms. A recent study by Al-Qaisi et al. [3] highlighted the controversy of the definitions of these terms as well as the lack of meaningful differences between patients with JE or NE in terms of demographics, therapeutic responses, or symptom presentations. Tsuboi et al. [4] published a large single-center review of patients with NE diagnosed on conventional manometry and reported that esophageal symptoms did not correlate with peak or mean peristaltic pressure, but rather with lower esophageal sphincter pressure (LESP).

Hypertensive esophageal disorders are classified as major motility disorders, diagnosed only after esophago-gastric junction outflow obstruction (EGJOO), a major motility disorder, has been ruled out based on the hierarchical diagnostic algorithm of Chicago classification version 3.0. However, a subset of patients with EGJOO may also be noted to have hypertensive peristalsis (2 or more swallows with DCI >8,000 mm Hg·cm·s).

In the present study, we compared symptom presentation and manometric findings of patients with JE, patients with NE, and patients with EGJOO (with and without hypertensive esophageal peristalsis) to assess differences in symptom presentation across these groups.

Materials and Methods

Patients

This study was approved by the Institutional Review Board at St. Joseph's Hospital and Medical Center in Phoenix, Arizona (PHXA-17-0172-71-18). All patients undergoing esophageal function testing (e.g., HRM, esophageal symptom questionnaire [Appendix 1], ambulatory 24-h pH testing, endoscopy studies, and barium esophagram studies) at our institution are entered into a prospectively maintained esophageal testing registry. We retrospectively queried this database for all patients who underwent esophageal function testing at our center between October 1, 2016, and October 31, 2018. Individual patient consent was waived.

For this study, we included patients who had been diagnosed with one of the following conditions:

1. JE: normal median integrated relaxation pressure (IRP; <15 mm Hg) and ≥ 2 swallows with DCI $\geq 8,000$ mm Hg·cm·s.
2. NE: normal median IRP (<15 mm Hg) and mean DCI >5,000 mm Hg·cm·s without meeting the criteria for JE.

3. EGJOO with hypercontractile body motility (EGJOO-h): abnormal median IRP (>15 mm Hg) without meeting criteria for achalasia, with associated JE (≥ 2 swallows with DCI $\geq 8,000$ mm Hg·cm·s).
4. EGJOO with normal body motility (EGJOO-n): abnormal median IRP (>15 mm Hg) without meeting criteria for achalasia, with normal esophageal motility.

Due to the relatively large number of EGJOO-n patients, we used randomization software to select a subgroup of EGJOO-n patients for analysis.

Patients were excluded if they were younger than 18 years old, had studies of poor quality, had incomplete or missing symptom questionnaires, or had previously undergone an antireflux procedure.

Symptom Evaluation

Patients were asked to complete a symptom questionnaire as part of their esophageal function testing before every HRM study. This questionnaire assessed the frequency and severity of 4 esophageal symptoms: heartburn, regurgitation, chest pain, and dysphagia. Patients were asked to rate their symptom frequency and severity on a scale of 0–4, from 0 for “Never experience this symptom” to 4 for “Always (with every meal). It markedly affects my lifestyle.” The full standardized symptom questionnaire can be seen in Appendix 1.

High-Resolution Manometry

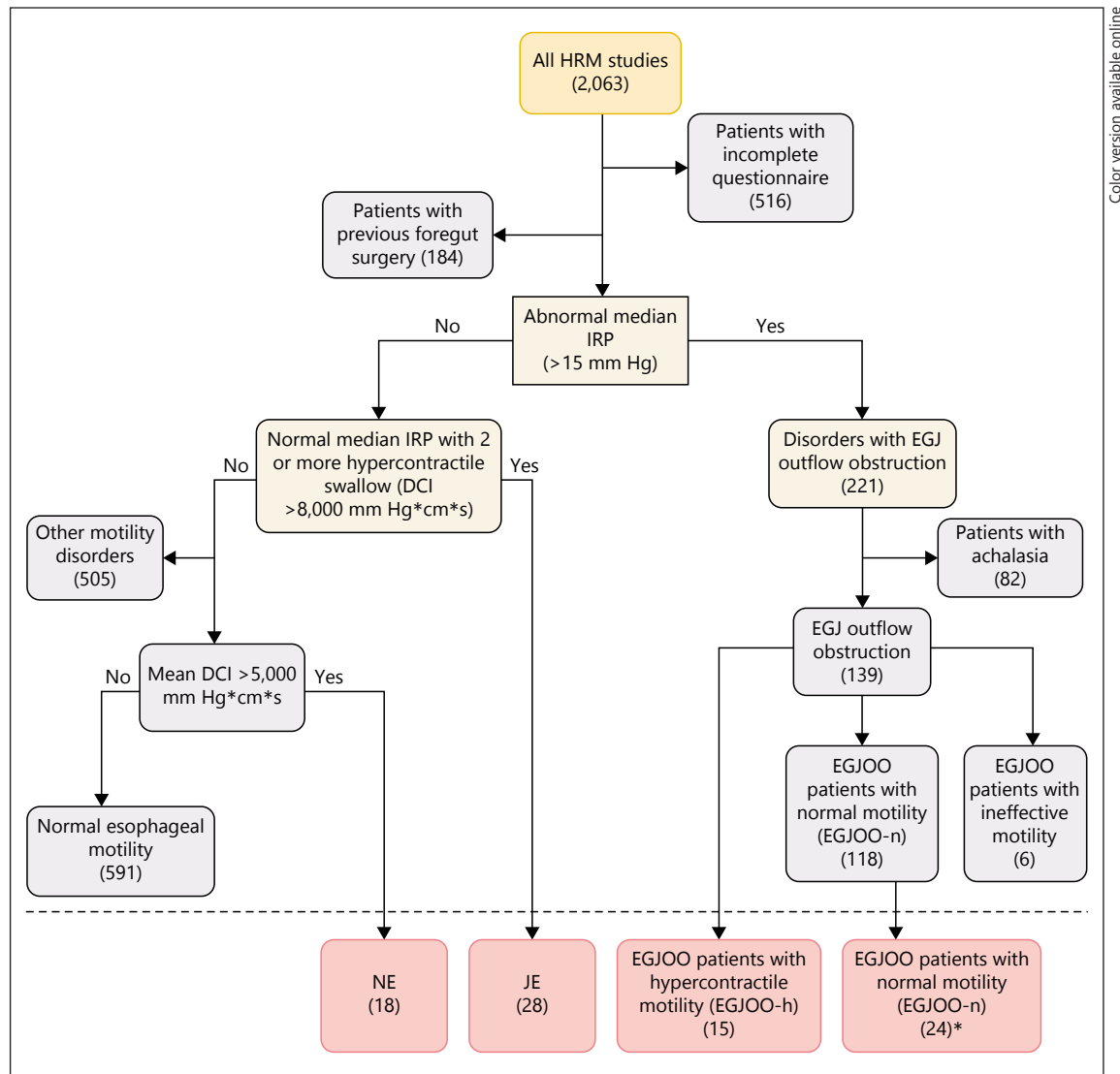
A solid-state catheter (with 36 pressure sensors circumferentially, 1 cm apart) was used for HRM. After an overnight fast, the calibrated catheter was placed transnasally, and the patient swallowed 5 mL of liquid 10 times during the examination. HRM study results were analyzed using ManoView software (Medtronic, Dublin, Ireland). Median IRP, DCI, distal latency, basal LESP, and LESP integral (LESPI) were calculated.

Statistical Analysis

For demographic data we used median and interquartile range (IQR). Correlations among groups were analyzed using Spearman's Rho Correlation. Categorical variables were compared using Pearson's chi-square or Fisher exact test. SPSS Statistical Software 22.0 (IBM, Armonk, NY, USA) was used for all statistical analysis. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

A total of 2,063 patients underwent HRM during the study period. Patients with incomplete or missing symptom questionnaire ($n = 516$) or who had undergone previous foregut surgery ($n = 184$) were excluded, leaving 1,363 patients. Patients with JE ($n = 28/1,363$, 2.1%), NE ($n = 18/1,363$, 1.3%), EGJOO-h ($n = 15/1,363$, 1.1%), and EGJOO-n ($n = 24$, randomly selected from the 118/1,363 patients [8.7%] with this diagnosis) met inclusion criteria and formed the study cohort (Fig. 1).



Color version available online

Fig. 1. HRM studies for the study cohort. * Due to the large number of patients with EGJOO-n, we used a randomization software to select 24/118 patients to be controls for this study. HRM, high-resolution manometry; IRP, integrated relaxation pressure; EGJ,

esophagogastric junction; EGJOO, esophagogastric junction outflow obstruction; NE, nutcracker esophagus; JE, jackhammer esophagus; EGJOO-h, EGJOO with hypercontractile motility; EGJOO-n, EGJOO with normal motility; DCI, distal contractile integral.

The median age of the cohort was 65 (IQR 58.8–71.0) years, 54/85 patients (63.5%) were women, and the median body mass index was 27.5 kg/m² (IQR 24.1–31.7). The history of proton pump inhibitor use ranged between 50% and 93%. Detailed demographic characteristics of the cohort are shown in Table 1.

Symptom Presentation

Symptom characteristics were assessed for each group based on answers recorded on the symptom questionnaire. Approximately one-third of patients reported no

esophageal symptoms ($n = 31/85$, 36.5%), and one-third of patients ($n = 29/85$, 34.1%) reported experiencing at least one severe symptom that affected their life daily (Table 1).

No significant difference was noted in symptom pattern between patients with JE and NE. However, the 2 groups had similar symptom presentation in terms of noncardiac chest pain (28.2 vs. 22.2%, $p = 0.45$) and dysphagia (32.1 vs. 33.3%, $p < 0.59$). Overall, patients with EGJOO were the most symptomatic group at presentation. In total, 46.7% of patients with EGJOO-h and 45.8%

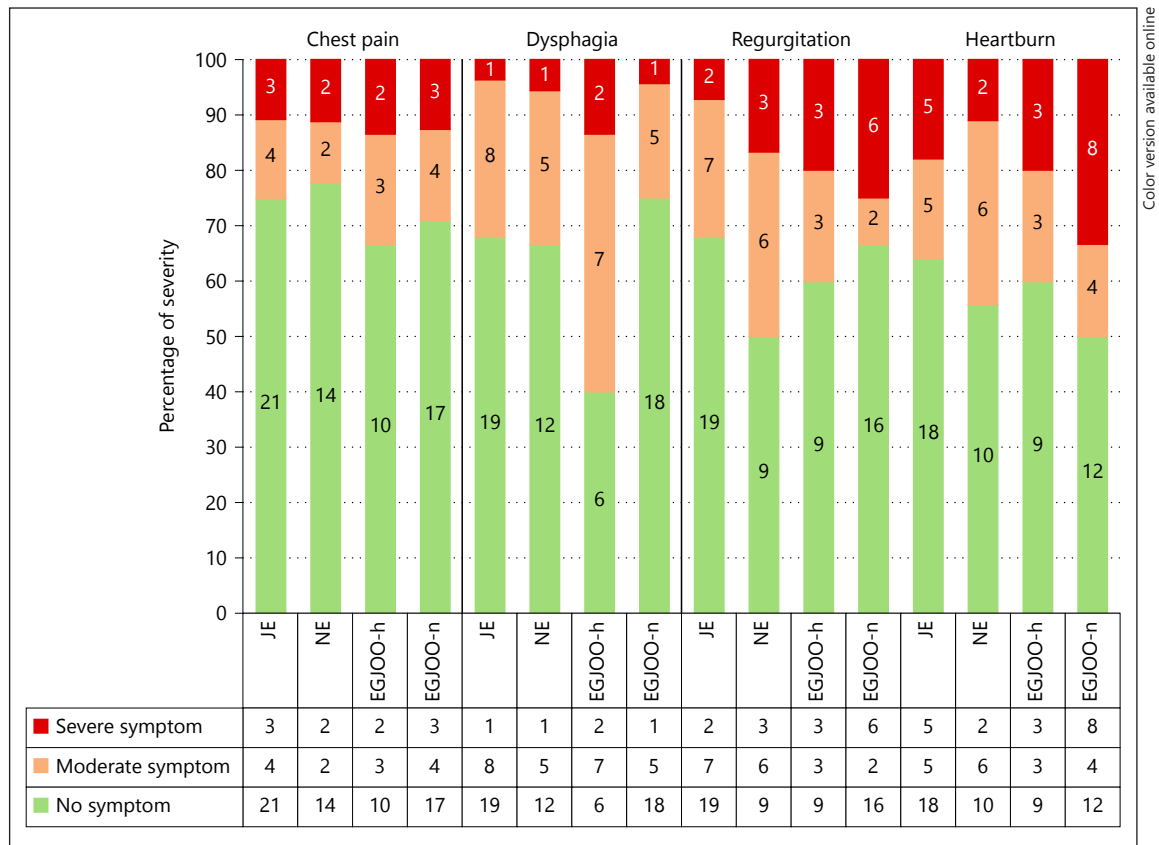


Fig. 2. Symptom presentation of patients. JE, jackhammer esophagus; NE, nutcracker esophagus; EGJOO-h, EGJOO with JE; EGJOO-n, EGJOO with normal motility.

Table 1. Demographics and symptom presentation of 85 patients in the study cohort

Variable	JE (<i>n</i> = 28)	NE (<i>n</i> = 18)	EGJOO-h (<i>n</i> = 15)	EGJOO-n (<i>n</i> = 24)
Gender, female, <i>n</i> (%)	20 (71.4)	9 (50)	10 (66.7)	15 (62.5)
Age, years, median (IQR)	66 (61.0–69.0)	65.5 (52.8–74.5)	67 (61.0–73.0)	63 (56.3–67.5)
BMI, kg/m ² , median (IQR)	28.1 (25.1–32.8)	27.6 (24.3–30.8)	26.2 (20.1–33.2)	26.6 (24.1–31.1)
History of PPI use, <i>n</i> (%)	22 (78.6)	9 (50.0)	14 (93.3)	17 (70.8)
Symptoms reported, <i>n</i> (%)				
No symptoms	10 (35.7)	8 (44.4)	5 (33.3)	8 (33.3)
At least 1 moderate symptom	10 (35.7)	7 (38.9)	3 (20.0)	5 (20.8)
At least 1 severe symptom	8 (28.6)	3 (16.7)	7 (46.7)	11 (45.8)

JE, jackhammer esophagus; NE, nutcracker esophagus; EGJOO-h, esophagogastric junction outflow obstruction with hypercontractility; EGJOO-n, esophagogastric junction outflow obstruction with normal motility; BMI, body mass index; PPI, proton pump inhibitor.

of patients with EGJOO-n presented with at least 1 severe symptom. No significant differences in symptom severity were noted at the level of individual symptoms between patients with EGJOO-h and patients with EGJOO-n (Fig. 2).

HRM Characteristics

Esophageal Body Motility

The mean DCI was higher for groups with 2 or more hypercontractile swallows, notably EGJOO-h: 8,373.3 (IQR 6,378.3–12,129.3) mm Hg/cm/s and JE: 8,440.7

(IQR 6,252.8–10,702.6) mm Hg/cm/s, than in patients with NE: 5,640.1 (IQR 5,188.8–6,171.9) mm Hg/cm/s and EGJOO-n: 2,053.8 (IQR 1,439.1–3,074.7) mm Hg-cm-s. The mean DCI was not correlated with heartburn ($r_s = -0.15, p = 0.18$), chest pain ($r_s = 0.19, p = 0.87$), regurgitation ($r_s = -0.39, p = 0.73$), or dysphagia ($r = 0.05, p = 0.62$). The number of hypercontractile swallows also showed no correlation with clinical symptoms ($p > 0.05$ for all symptoms).

Integrated Relaxation Pressure

As expected, the median IRP was higher in the EGJOO groups than in patients with jackhammer or NE, although the IRP was not significantly correlated with symptoms such as chest pain ($r_s = 0.13, p = 0.24$), heartburn ($r_s = 0.06, p = 0.56$), or regurgitation ($r_s = 0.001, p = 0.99$) in our cohort. Dysphagia was closely but not significantly ($r_s = 0.21, p = 0.06$) correlated with IRP. However, if either dysphagia or chest pain was reported, it was significantly correlated with IRP ($r_s = 0.24, p = 0.29$; Fig. 3). The mean IRP, the overall length of the LES, and abdominal length of the LES and the detailed HRM data are summarized in Table 2.

LESP and LESPI in Patients with Dysphagia and Noncardiac Chest Pain

In our cohort, 36/85 (42.4%) patients had normotensive LESP, while 49/85 (57.6%) had a hypertensive LESP (normal value of LESP was set as 13–43 mm Hg using HRM). No patients with hypotensive LESP were noted. Both chest pain and dysphagia were more prevalent in patients with hypertensive LESP (Fig. 3.). The correlation was significant between LESP ($r_s = 0.34, p = 0.02$), LESPI ($r_s = 0.34, p = 0.04$), and dysphagia; however, it was not significant between chest pain and LESP or LESPI ($p > 0.05$). The combination of chest pain and dysphagia was significantly correlated with LESP ($r_s = 0.26, p = 0.02$). Heartburn and regurgitation were not correlated with any manometric parameters.

Ambulatory pH, Endoscopy, Barium Swallow

In total, 50/85 patients (58.8%) underwent ambulatory pH monitoring. Upper endoscopy data were available for 60/85 patients (70.6%), and rarely showed significant abnormalities. Totally, 9 patients of the total cohort had esophagitis (all Los Angeles Grade A), and 4 patients presented with hiatal hernia larger than 2 cm. Barium esophagram was available for 59/85 patients (69.4%). Aside from 1 patient with JE, 1 patient with NE, and 1 patient with EGJOO-h, the results did not indicate

severe dysmotility. One patient had epiphrenic diverticulum; otherwise, no structural abnormalities were noted (Table 2).

Discussion

Benjamin et al. [5] first used the term *NE* in 1979, using conventional manometry to describe noncardiac chest pain associated with hypertensive esophageal contractions over 400 mm Hg. Over the years, the definition was expanded to include all patients with 2 or more distal esophageal contractions >180 mm Hg (2 SDs above the mean in asymptomatic controls). With the advent of HRM, the definition was updated to a mean DCI of $>5,000$ mm Hg/cm/s and was included in the Chicago classification [6]. In the newest iteration of Chicago classification (i.e., version 3.0), the term *NE* has been replaced by *JE*, which refers to patients with 2 or more peristaltic waves with $>8,000$ mm Hg/cm/s DCI. [2]. However, despite this evolution in definition, no association with symptomatology was rationalized.

Noncardiac chest pain and dysphagia are purportedly associated with both NE and JE in the available literature [3, 4, 7]; however, patients with NE or JE often report no esophageal symptoms at all. Previous studies have suggested that symptoms in patients with hypercontractile peristalsis are associated with LES parameters. In the present study, we selected patient cohorts with and without hypertensive peristalsis and with and without elevated IRP. This afforded us a unique perspective to specifically address the issue of source of symptomatology.

In the present study, we assessed clinical symptom presentation of patients with hypercontractile peristalsis and the association of different manometric parameters with esophageal symptoms. A reasonable fraction of our whole cohort reported no esophageal symptoms (31/85, 36.5%), while 29/85 patients (34.1%) had at least 1 symptom affecting their daily life. Overall, patients with EGJOO were more symptomatic than those with NE and JE. However, presence of hypertensive peristalsis in EGJOO patients was not associated with symptom severity (Table 1).

Al-Qaisi et al. [3] recently published a study in which they found no major differences between patients with NE and JE in terms of demography, symptom presentation, or response to therapy. Our results support and confirm the findings reported by Al-Qaisi et al. [3]. In our study, patients with JE and NE had similar median age (66.0 and 65.5 years, respectively), median

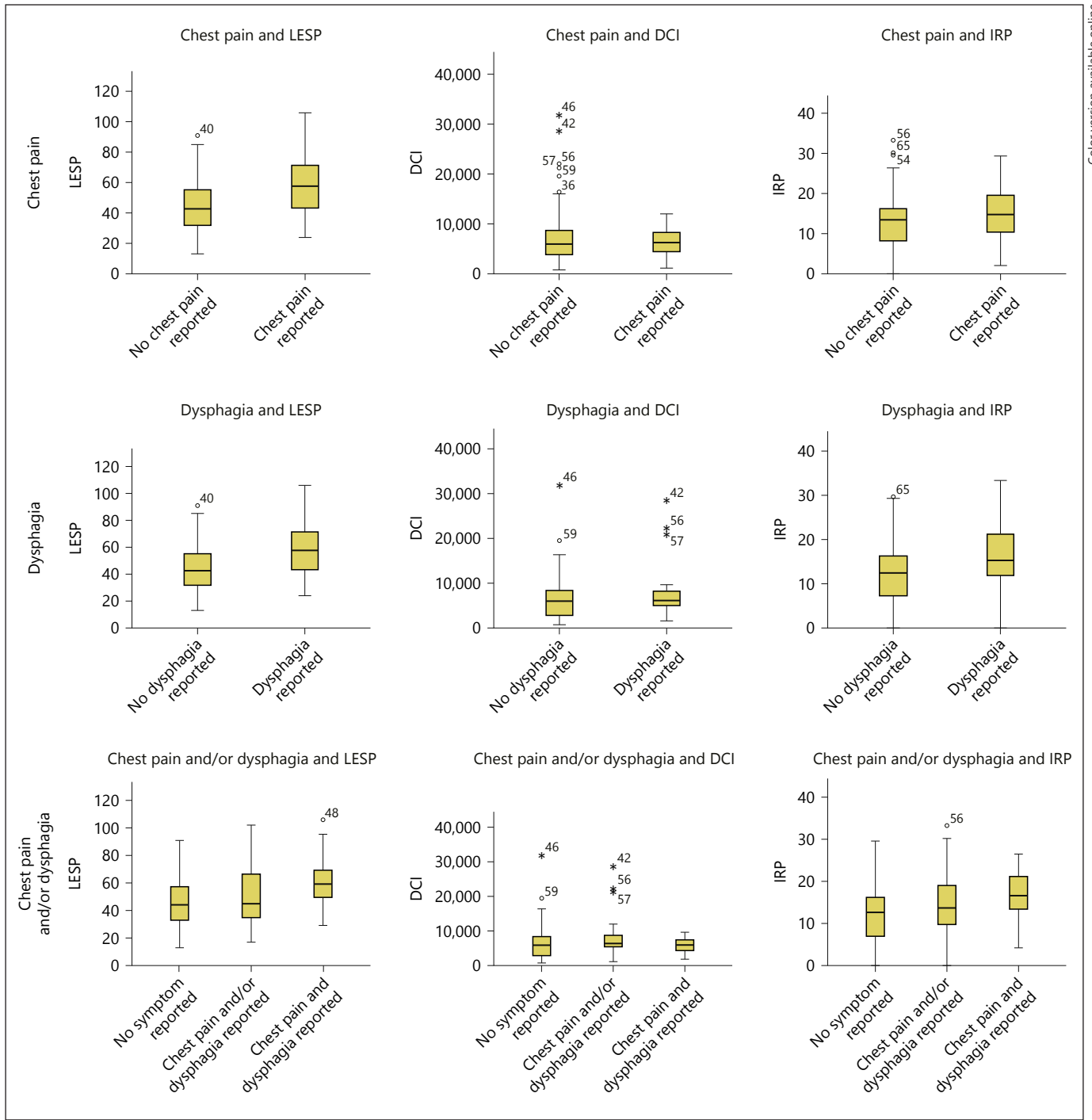


Fig. 3. The connection between LESPI, LESPI, and DCI with chest pain and dysphagia. LESPI, lower esophageal sphincter pressure; LESPI, LESPI integral; DCI, distal contractile integral; IRP, integrated relaxation pressure.

Table 2. Esophageal evaluation of patients with hypercontractile body motility

Variable	JE (n = 28)	NE (n = 18)	EGJOO-h (n = 15)	EGJOO-n (n = 24)
pH study available, n (%)	18 (64.3)	10 (55.6)	7 (46.7)	15 (62.5)
Time pH <4, %, median (IQR)	0.7 (0.2–3.7)	3.2 (1.4–7.9)	3.0 (0.2–4.8)	2.1 (1.3–4.2)
DeMeester score, abnormal, n (%)	4/18 (22.2)	5/10 (50.0)	3/7 (42.9)	3 (20.0)
Endoscopy available, n (%)	19 (67.9)	15 (83.3)	10 (66.7)	16 (66.7)
Esophagitis	3/19 (15.8)	3/15 (20.0)	2/10 (20.0)	1/16 (6.3)
Hiatal hernia >2 cm	2/19 (10.5)	0/15 (0.0)	1/10 (10.0)	1/16 (6.3)
Barium swallow available, n (%)	18 (64.3)	12 (66.7)	13 (86.7)	16 (66.7)
Dysmotility	1/18 (5.5)	1/12 (8.3)	1 (7.7)	0/16 (0.0)
HRM parameters, median (IQR)				
IRP, mm Hg	9.4 (4.6–13.0)	10.0 (5.6–10.1)	17.5 (15.7–22.9)	18.8 (16.0–23.9)
DCI, mm Hg-cm-s	8,440.7 (6,252.8–10,702.6)	5,640 (5,188.8–6,171.9)	8,373.3 (6,378.3–12,129.3)	2,053.8 (1,431.5–3,204.0)
Basal LESp, mm Hg	43.2 (33.8–62.6)	49.1 (22.9–63.3)	46.8 (37.5–63.0)	50.2 (38.1–66.2)
LESPI, mm Hg-cm-s	573.3 (353.4–1,066.4)	705.2 (166.4–941.6)	841.3 (456.0–1,218)	684.75 (492.9–1,008.5)
OL	2.8 (2.3–4.0)	3.6 (2.9–4.0)	4.0 (3.0–4.6)	3.3 (2.8–3.7)
AL	2.4 (1.6–3.0)	2.9 (2.3–4.0)	2.5 (2.0–3.3)	2.7 (2.4–3.0)

JE, jackhammer esophagus; NE, nutcracker esophagus; EGJOO-h, esophagogastric junction outflow obstruction with hypercontractility; EGJOO-n, esophagogastric junction outflow obstruction with normal motility; HRM, high-resolution manometry; IRP, integrated relaxation pressure; DCI, distal contractile integral; LESp, lower esophageal sphincter pressure; LESPI, lower esophageal sphincter pressure integral; LES, lower esophageal sphincter; OL, overall LES length; AL, abdominal LES length.

body mass index (28.1 and 27.6 kg/m², respectively), and symptom presentation in terms of noncardiac chest pain (22.2 vs. 28.2%, $p = 0.45$) and dysphagia (33.3 vs. 32.1%, $p = 0.59$). The only difference noted was a higher use of proton pump inhibitors in patients with JE.

Our study questions whether hypercontractile esophageal peristalsis is the cause of chest pain and dysphagia and suggests that elevated baseline LES pressure is more likely to be associated with esophageal symptoms. Similarly, Herregods et al. [7] reported a large cohort of patients with JE (20.6% of their patients also had EGJOO) and found that noncardiac chest pain was not associated with any manometric abnormalities. In addition, they found that dysphagia was strongly associated with strong contractions of the LES (LESPI in our study) and possible outflow obstruction in patients with JE. Our results are congruent with these findings.

In our study, LESp and LESPI were significantly associated with dysphagia ($p = 0.02$ and 0.04 , respectively), but not with chest pain. Herregods et al. [7] also reported that mean DCI of the hypercontractile peristalsis only (excluding normal peristalsis) was associated with dysphagia. In contrast, our study demonstrated that the mean DCI and number of hypercontractile swallows were not associated with esophageal symptoms ($p > 0.05$). Furthermore, our results suggested that high-DCI peristalsis might not result in proper clearance of the esophagus and

hence may cause symptomology. In the present study, we reviewed barium esophagogram and found poor clearance in only 3/58 patients (5.1%) – 1 patient with JE, 1 with NE, and 1 with EGJOO-h. This may suggest that esophageal hypercontractility is unlikely to affect impairment of bolus clearance. However, we cannot definitively say whether hypercontractile peristalsis is associated with poor outflow clearance. In our study, 1 patient with JE had an epiphrenic diverticulum; otherwise, no structural abnormalities were noted on the esophageal body based on esophagogram.

Using conventional manometry, Tsuboi et al. [4] found no relationship between any esophageal symptom (heartburn, chest pain, dysphagia, regurgitation) and the degree or the location of high-amplitude peristaltic waves. Noncardiac chest pain and dysphagia, however, are closely associated with hypertensive LES in patients with NE. Although noncardiac chest pain was numerically more frequent in our patients with hypertensive LES, it did not reach significance in our cohort. However, our study concurs with the findings of Tsuboi et al. [4] that elevated LES pressure plays a greater role in patient symptom presentation than hypercontractile peristalsis does.

Our study is subject to certain limitations. It is retrospective in nature, although the database was created prospectively, at a single institution. Our data highlight the clinical characteristics of a rare manometric abnormality,

but lack follow-up data that may illustrate clinical course and response to treatment, if any.

In conclusion, a number of hypercontractile swallows and mean DCI have limited value and show poor correlation with esophageal symptom presentation. However, LES characteristics seem to play an important role in reported dysphagia with hypercontractile peristalsis. No difference was observed in demographic characteristics and clinical symptoms in patients with NE or JE in our study. Our findings raise question about the clinical significance of isolated hypercontractile peristalsis and call into question the need for a distinct diagnosis based on current criteria.

Acknowledgment

The authors are very grateful to Clare Sonntag for her expert editorial assistance.

Statement of Ethics

Institutional Review Board approval was obtained for this study from St. Joseph's Hospital and Medical Center in Phoenix, Arizona.

Appendix 1

Symptom Questionnaire

1. Heartburn
 0. Never
 1. Mild: occasionally (less than once a week). It can be ignored if I don't think about it
 2. Moderate: sometimes (several times a week). It cannot be ignored, but does not affect my lifestyle
 3. Severe: often (daily). It affects my lifestyle
 4. Always (with every meal). It markedly affects my lifestyle
 2. Regurgitation
 0. Never
 1. Mild: occasionally (less than once a week). It can be ignored if I don't think about it
 2. Moderate: sometimes (several times a week). It cannot be ignored, but does not affect my lifestyle
 3. Severe: often (daily). It affects my lifestyle
 4. Always (with every meal). It markedly affects my lifestyle
 3. Difficulty swallowing
 0. Never
 1. Mild: occasionally (less than once a week) It can be ignored if I don't think about it
 2. Moderate: sometimes (several times a week). It cannot be ignored, but does not affect my lifestyle
 3. Severe: often (daily). It affects my lifestyle
 4. Always (with every meal). It markedly affects my lifestyle
 4. Chest pain
 0. Never
 1. Mild: occasionally (less than once a week) It can be ignored if I don't think about it
 2. Moderate: sometimes (several times a week). It cannot be ignored, but does not affect my lifestyle
 3. Severe: often (daily). It affects my lifestyle
 4. Always (with every meal). It markedly affects my lifestyle
-

Disclosure Statement

The authors have nothing to disclose with regards to commercial support and have no other conflicts of interest to disclose.

Funding Sources

No outside sources provided funding for this manuscript.

Author Contributions

Each author of this manuscript meets the criteria for authorship based on ICMJE guidelines. Each author has made substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; and has drafted or revised the work critically for important intellectual content; and has given final approval of the version to be published; and has agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Previous Publication

The abstract of this article was presented as a poster at the Digestive Disease Week 2019 Annual Meeting, May 18–21, 2019, in San Diego, California.

References

- 1 Jia Y, Arenas J, Hejazi RA, Elhanafi S, Saadi M, McCallum RW. Frequency of jackhammer esophagus as the extreme phenotypes of esophageal hypercontractility based on the new Chicago classification. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Sep;50(8):615–8.
- 2 Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ, et al.; International High Resolution Manometry Working Group. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil*. 2015 Feb;27(2):160–74.
- 3 Al-Qaisi MT, Siddiki HA, Crowell MD, Burdick GE, Fleischer DE, Ramirez FC, et al. The clinical significance of hypercontractile peristalsis: comparison of high-resolution manometric features, demographics, symptom presentation, and response to therapy in patients with Jackhammer esophagus versus Nutcracker esophagus. *Dis Esophagus*. 2017 Dec;30(12):1–7.
- 4 Tsuboi K, Mittal SK, Legner A, Yano F, Filipi CJ. Relationship between manometric findings and reported symptoms in nutcracker esophagus: insights gained from a review of 313 patients. *J Gastroenterol*. 2010 Oct;45(10):1033–8.
- 5 Benjamin SB, Gerhardt DC, Castell DO. High amplitude, peristaltic esophageal contractions associated with chest pain and/or dysphagia. *Gastroenterology*. 1979 Sep;77(3):478–83.
- 6 Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ, Pandolfino JE, Schwizer W, Smout AJ; International High Resolution Manometry Working Group. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil*. 2012 Mar;24 Suppl 1:57–65.
- 7 Herregods TV, Smout AJ, Ooi JL, Sifrim D, Bredenoord AJ. Jackhammer esophagus: observations on a European cohort. *Neurogastroenterol Motil*. 2017 Apr;29(4):e12975.



Progression of Hiatal Hernias

Máté Csucska¹ · Balázs Kovács¹ · Takahiro Masuda^{1,2} · Deepika Razia¹ · Ross M. Bremner¹ · Sumeet K. Mittal^{1,2}

Received: 23 May 2020 / Accepted: 15 September 2020
© 2020 The Society for Surgery of the Alimentary Tract

Keywords Hiatal hernia · Intrathoracic stomach · Laparoscopic antireflux surgery

The term *hiatal hernia* refers to the migration of the stomach or other abdominal viscera through the esophageal hiatus into the thoracic cavity. Hiatal hernias play an integral role in pathophysiology of GERD and are likely to enlarge over time; however, the mechanisms of this progression are not fully understood. Surgical repair of a hiatal hernia is the Achilles heel of anti-reflux surgery, and high recurrence rates have been reported after PEH.¹ Similar to groin hernia surgery, an important consideration of hiatal hernia repair is the size of the defect, rather than the contents of the hernia sac. Using the method introduced by Granderath et al.,² we evaluated these parameters in our patients and compared them with the patients' age and height.

After IRB approval, we queried our esophageal surgery database to identify patients who had intraoperative hiatus measurements taken and recorded between January 2017 and May 2020. For this study, we included patients who underwent primary surgery for GERD and/or PEH by a single surgeon (SKM). The surgical technique has been described elsewhere in detail.² After hiatus dissection and mediastinal mobilization are completed, a laparoscopic ruler is used to measure and photograph the hiatus dimensions (Fig. 1a). The size of the hiatus defect, termed the *hiatal surface area* (HSA), was measured intraoperatively using the formula first introduced by Granderath et al.² (Fig. 1b).

Eighty-four patients met the inclusion criteria during the study period. The mean age was 65.68 ± 11.93 years. Sixty-three patients (75.0%) were women, and the mean body mass index was 28.79 ± 5.21 kg/m². The mean transverse dimension was 2.72 ± 0.98 cm, and the mean anteroposterior dimension was 4.44 ± 0.76 cm. The mean HSA was 4.9 ± 1.9 cm². Patient age showed significant positive correlation with the transverse dimension ($r_s = 0.42$, $p < 0.001$) and the HSA ($r_s = 0.45$, $p < 0.001$), but lacked the correlation with crus length ($r_s = 0.07$, $p = 0.51$). The crus length, however, had significant correlation with the patients' height ($r_s = 0.3$, $p = 0.006$; Fig. 2).

Our study shows that the height of the pie-shaped hiatus defect (i.e., the anteroposterior dimension [AP]) is associated with the patient's height and remains unchanged with age. On the other hand, the width of the crural defect (i.e., the transverse dimension [T]) increases with age, as does the hiatus defect surface area. These findings suggest that hiatus defect likely enlarges with age and that this is due to widening of the transverse dimension rather than the AP dimension. These findings could potentially explain high recurrence rates.

To the best of our knowledge, we are the first to report these findings. Our study provides one of the first hypotheses regarding the possible mechanisms of the progression of hiatal hernias. Hopefully, this can provide a framework for the development of crus closure techniques with lower recurrence rates.

✉ Sumeet K. Mittal
Sumeet.Mittal@DignityHealth.org

¹ Norton Thoracic Institute, St. Joseph's Hospital and Medical Center, 500 W. Thomas Rd., Ste. 500, Phoenix, AZ 85013, USA

² Creighton University School of Medicine – Phoenix Regional Campus, Phoenix, AZ, USA

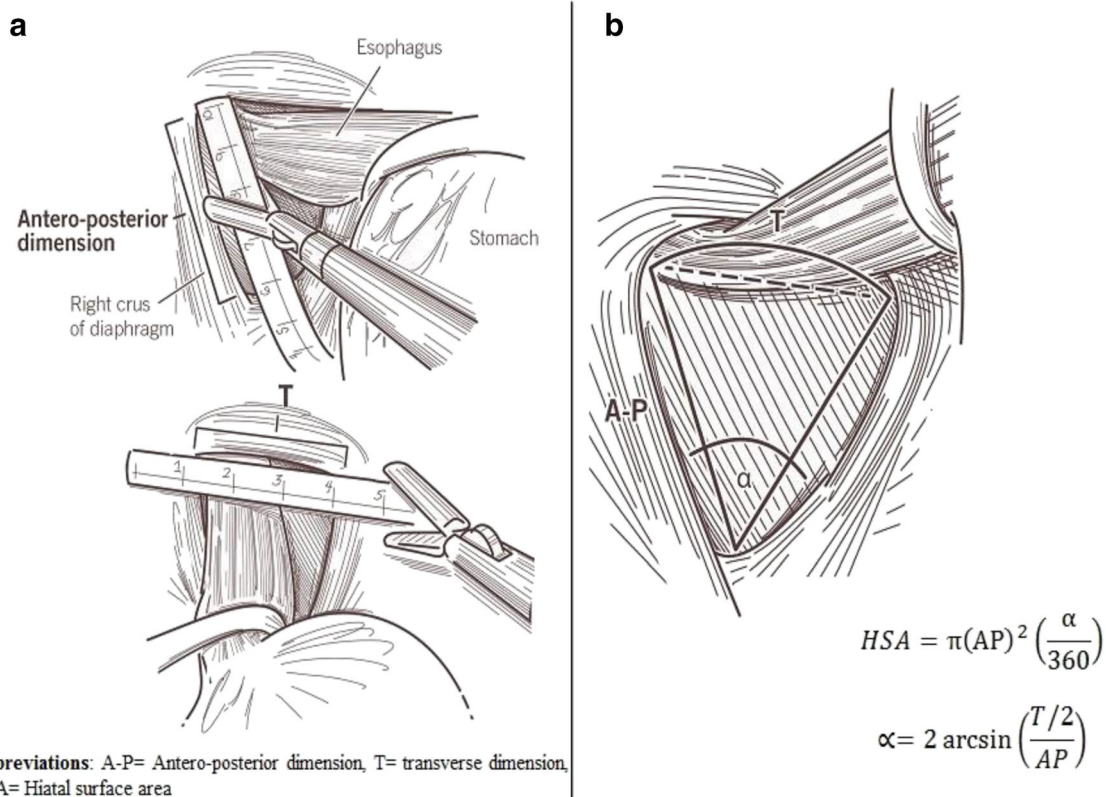


Fig. 1 Hiatal measurement method introduced by Granderath et al.² Used with permission from Norton Thoracic Institute.

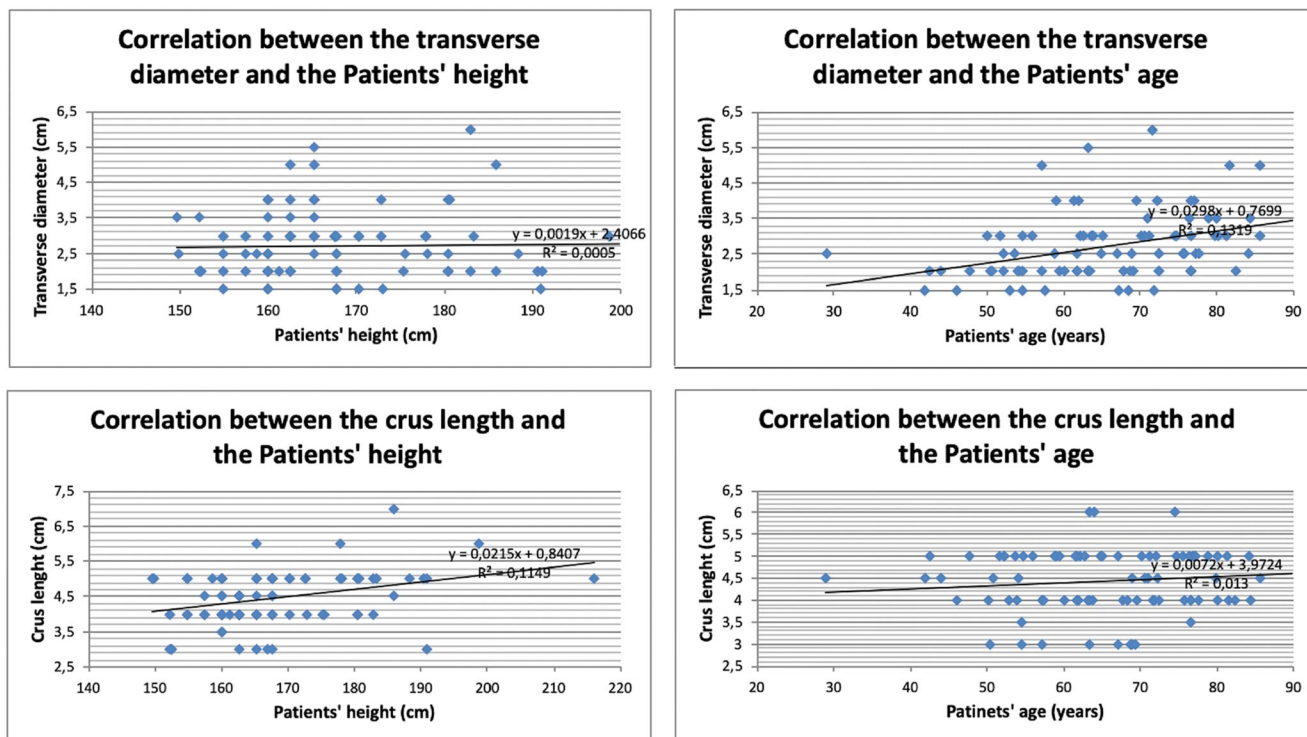


Fig. 2 Correlations between patients' anthropometric parameters and intraoperative hiatal measurements. Used with permission from Norton Thoracic Institute.

Compliance with Ethical Standards

Conflict of Interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Priego P, Ruiz-Tovar J, Perez de Oteyza J (2012) Long-term results of giant hiatal hernia mesh repair and antireflux laparoscopic surgery

for gastroesophageal reflux disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 22:139-41.

2. Granderath FA, Schweiger UM, Pointner R (2007). Laparoscopic antireflux surgery: tailoring the hiatal closure to the size of hiatal surface area. *Surg Endosc* 21:542-8.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Esophagogastric Junction Outflow Obstruction

Are We Missing Anything?

Máté Csucska, MD,* Takahiro Masuda, MD,*†
Ross M. Bremner, MD, PhD,* and Sumeet K. Mittal, MD*†

Goals: The authors aimed to compare preperistaltic distal esophageal pressure in patients with esophagogastric junction outflow obstruction (EGJOO) with and without reported dysphagia.

Background: Manometric EGJOO is characterized by elevated integral relaxation pressure (> 15 mm Hg) without achalasia. The nomenclature inherently implies that it should be associated with impaired food bolus transit and should theoretically present clinically as dysphagia.

Study: The authors queried an esophageal functional test database to identify patients diagnosed with EGJOO. They excluded patients who presented with ≥ 2 swallows with abnormal (ie, weak, failed or hypercontractile) esophageal body motility. To elucidate differences in manometric findings, the authors formed 2 cohorts of patients on the basis of a standard esophageal symptom questionnaire: those without dysphagia and those with severe or very severe dysphagia. All studies were reanalyzed to determine the distal esophageal pressure before each peristaltic wave (ie, the *preperistaltic pressure*) for individual swallows. The Mann-Whitney *U* test was used to compare categorical variables between groups. The level of significance was set to $P < 0.05$.

Results: In total, 149 patients were diagnosed with EGJOO during the study period. Of these, 42 patients with ≥ 9 (out of 10) peristalsis (20 without dysphagia and 22 with severe/very severe dysphagia) formed the study cohorts. Patients with severe dysphagia had significantly higher median preperistaltic pressures in the distal esophagus. Preperistaltic pressure measurements showed better sensitivity and specificity for dysphagia than integral relaxation pressure.

Conclusions: Elevated preperistaltic pressure is noted in symptomatic EGJOO patients. Inclusion of preperistaltic pressure in the diagnostic criteria for EGJOO may increase the clinical relevance of manometric classification.

Key Words: esophageal dysphagia, esophagogastric junction, high-resolution manometry, esophageal motility

(*J Clin Gastroenterol* 2020;00:000–000)

Received for publication November 15, 2019; accepted March 11, 2020. From the *Norton Thoracic Institute, St Joseph's Hospital Medical Center; and †Creighton University School of Medicine, Phoenix Regional Campus, Phoenix, AZ.

The authors declare that they have nothing to disclose.

Address correspondence to: Sumeet K. Mittal, MD, Norton Thoracic Institute, St Joseph's Hospital and Medical Center, 500 W Thomas Road, Suite 500, Phoenix, AZ 85013 (e-mail: sumeet.mittal@dignityhealth.org).

Supplemental Digital Content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website, www.jcge.com.

Copyright © 2020 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001355

According to the Chicago Classification of esophageal motility,¹ high-resolution manometry (HRM) is the gold standard for assessing and classifying esophageal motility disorders. After achalasia has been ruled out, patients with incomplete relaxation of the lower esophageal sphincter (ie, elevated integrated relaxation pressure [IRP]) are diagnosed with esophagogastric junction outflow obstruction (EGJOO). Such impaired relaxation of the esophagogastric junction (EGJ) may occur with preserved or ineffective peristalsis. Current recommendations² include complete esophageal evaluation (ie, endoscopy or barium swallow) of patients found to have EGJOO on HRM to rule out a mechanical obstruction such as neoplasia or esophageal stricture. In the absence of disrupted anatomy, the idiopathic disease is referred to as *functional EGJOO*.³

As the name implies, functional EGJOO should be associated with impaired bolus transit across the EGJ—in

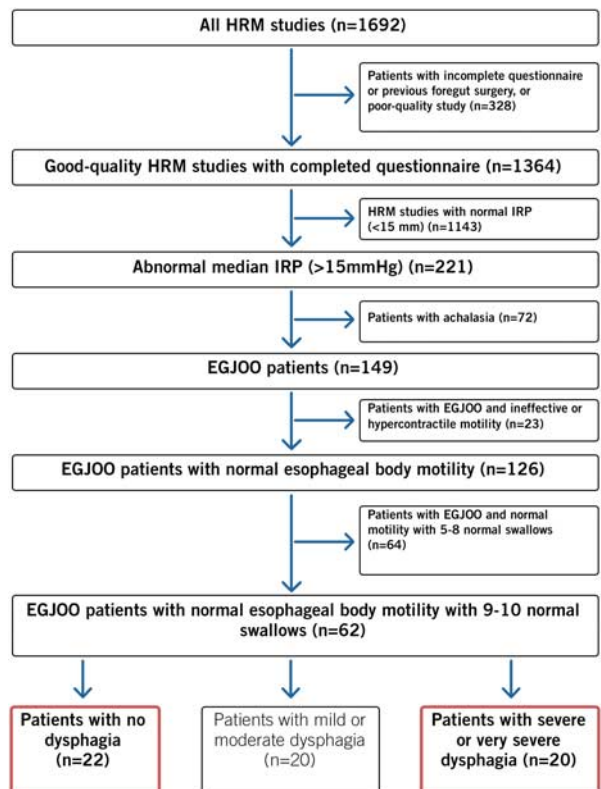


FIGURE 1. Patient selection flowchart. EGJOO indicates esophagogastric outflow obstruction; HRM, high-resolution manometry; IRP, integrated relaxation pressure. full color online

other words, dysphagia. However, in our experience and the experience of others, minimal clinical correlation is observed between reported dysphagia and functional EGJOO on the basis of elevated IRP alone (IRP > 15 mm Hg).^{4,5} HRM offers a detailed report of the pressure in the distal esophagus above the EGJ.⁶ In this single-center study, we investigated patients diagnosed with EGJOO and normal peristalsis to evaluate whether HRM findings correlated to patient-reported dysphagia.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Patient Selection

This study was approved by the Institutional Review Board at St Joseph's Hospital and Medical Center in Phoenix, AZ. All patients who undergo esophageal function testing at our center are entered into a prospectively maintained database. We queried this database to identify

patients diagnosed with EGJOO between January 1, 2017 and October 31, 2018, on the basis of the Chicago Classification v 3.0. The patient selection algorithm is shown in Figure 1. We excluded patients who had any of the following: previous foregut surgery (eg, fundoplication, Heller myotomy, pneumatic dilation), incomplete or missing questionnaire data, poor-quality HRM study (because of catheter positioning problems, inadequate baseline recording, or swallows unsuitable for analysis because of coughing or belching), or other motility disorders. We also excluded patients diagnosed with EGJOO but who had 50% to 80% normal peristalsis.

After excluding the above-mentioned patients, we assessed only patients with 90% to 100% intact normal peristalsis. An individual swallow was deemed "normal" if the distal contractile integral was > 450 mm Hg×cm×s, but lower than 8000 mm Hg×cm×s, the distal latency was > 4.5 seconds, and the peristalsis was not fragmented. Patients

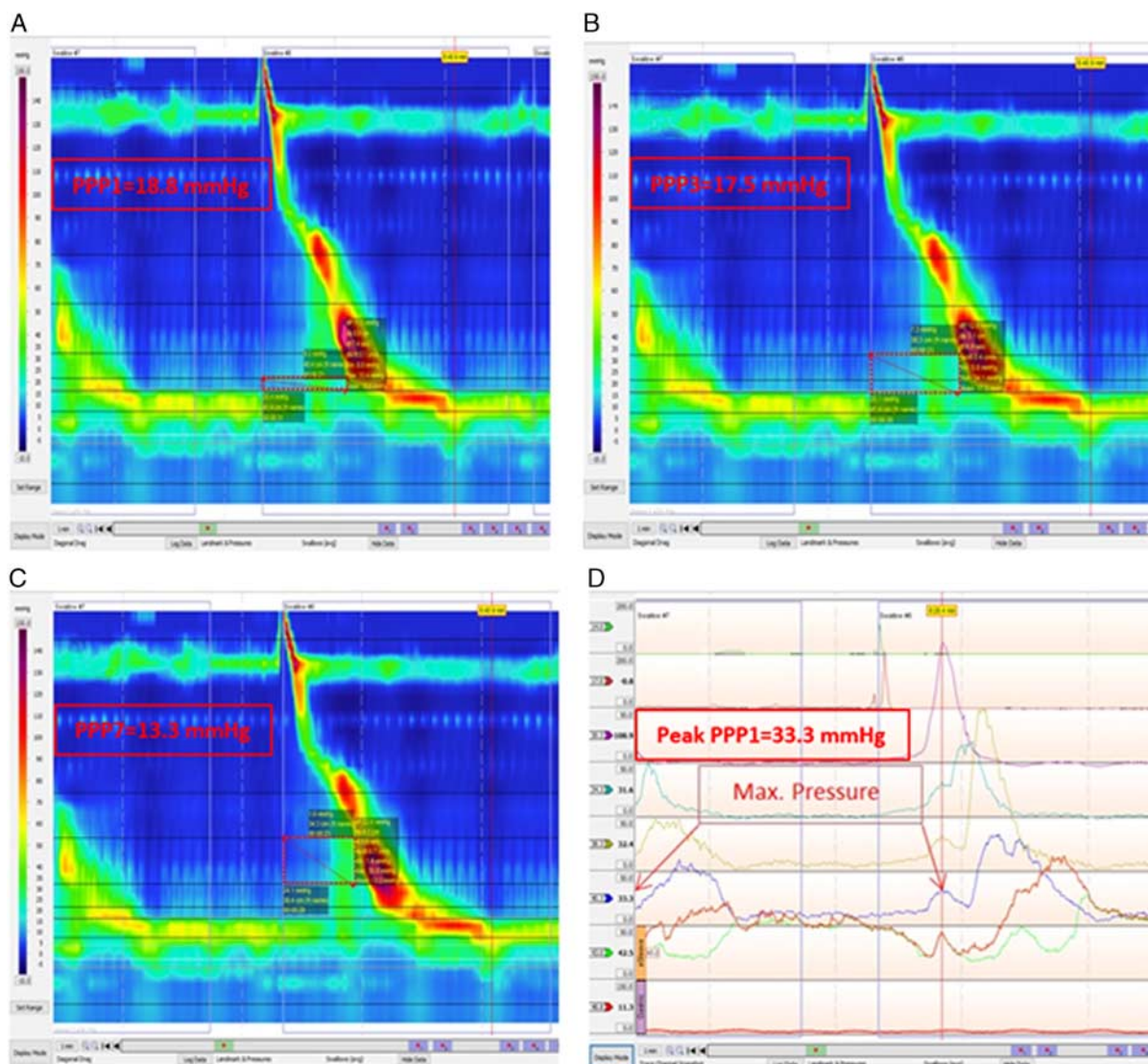


FIGURE 2. Measurement for individual swallows. A, Preperistaltic mean pressure 1 cm above the LES. B, Preperistaltic mean pressure 3 cm above the LES. C, Preperistaltic mean pressure 3 to 7 cm above the LES. D, Peak pressure 1 cm above the LES before the peristaltic wave. LES indicates lower esophageal sphincter. [full color online](#)

were sorted into 3 groups on the basis of reported dysphagia severity on a scale of 0 to 4: 0, no dysphagia; 1, mild dysphagia; 2, moderate dysphagia; 3, severe dysphagia; and 4, very severe dysphagia. Two cohorts were selected for further analysis: patients with no dysphagia and patients with severe or very severe dysphagia. These patients' electronic medical records were reviewed. Collected data included demographic data, detailed medical and surgical history, and diagnostic testing such as endoscopy, barium esophagram, 24-hour pH study, and a detailed esophageal symptom questionnaire.

Symptom Evaluation

Before undergoing the HRM study, patients completed a standardized symptom questionnaire to describe the frequency and severity of 4 esophageal symptoms: heartburn, regurgitation, chest pain, and dysphagia (Appendix 1, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/JCG/A557>). The questionnaire measured the severity of each symptom on a 5-point scale, ranging from 0 (ie, symptom not experienced at all) to 4 (symptom is very severe).

HRM

For this investigation, a single author (M.C.) reanalyzed the original HRM studies with ManoView software version 3.3 (Given Imaging, Medtronic, Dublin, Ireland). HRM was performed with a solid-state, 36-channel catheter with the patient in a supine position. At the beginning of the study, a minimum 60-second resting period was recorded (without peristalsis or swallows). The pressure topography of ten 5-mL water swallows was evaluated according to the Chicago Classification v3.0. Studies of poor quality were excluded, as stated above.

Manometric Measurements

Evaluation of the EGJ was made using the eSleeve (Sierra Scientific Instruments, Medtronic) and the IRP window. A median IRP > 15 mm Hg was considered abnormal, and the normal value of lower esophageal sphincter (LES) pressure was described as 13 to 43 mm Hg. All EGJ measurements were referenced to the gastric pressure. After the EGJ relaxation was characterized, a detailed analysis was performed to determine the pressure before every peristaltic

wave [ie, the preperistaltic pressure (PPP)]. This was assessed in the distal esophagus for each swallow with the Smart-mouse tool in the ManoView software. We performed the following measurements from the beginning of each swallow (at the end of the relaxation of the upper esophageal sphincter) to the beginning of the peristaltic wave upstroke at 30 mm Hg contour (determined on the manometric line tracing):

- (1) The mean pressure in the zone 0 to 1 cm above the LES (PPP1) (Fig. 2A).
- (2) The mean pressure in the zone 0 to 3 cm above the LES (PPP3) (Fig. 2B).
- (3) The mean pressure in the zone 3 to 7 cm above the LES (PPP7) (Fig. 2C).
- (4) The maximum pressure in the 0 to 1 cm zone before the peristaltic wave (Fig. 2D).

For analysis, we used the median of the PPP values (similar to the IRP measurements).

Database Management and Statistical Analysis

For database organization and management, we used a password-protected Excel data sheet (Microsoft, Redmond, WA). For statistical analysis, we used SPSS version 22.0.0.0 (IBM Inc, Armonk, NY). IRP and PPP measurements were characterized as the median of the 10 swallows. For descriptive statistics, we used the mean ± standard deviation and median (interquartile range, 25 to 75). For comparison of categorical variables, we performed the Mann-Whitney *U* test. Results were considered significant if the *P*-value was <0.05. We performed a receiver operating characteristic curve analysis to determine the specificity and sensitivity of IRP and PPP for dysphagia.

RESULTS

Demographic Characteristics

In total, 149 patients who underwent esophageal testing at our center during the designated period had been diagnosed with EGJOO. Of these, 126 had normal esophageal body motility on the basis of the current Chicago Classification. 89/126 (70.6%) were women, the median age was 66 years (57.8 to 71.0), and the median body mass index

TABLE 1. Patients With Esophagogastric Junction Outflow Obstruction and Patients With Normal Esophageal Body Motility* Categorized According to the Absence of Dysphagia or Severe Dysphagia

Variable	No Dysphagia (n = 22)	Severe or Very Severe Dysphagia (n = 20)	<i>P</i> **
Disrupted anatomic configuration, n (%)	3 (13.6)	4 (20.0)	0.58
Age, years	66.0 (62.0-66.0)	67.0 (48.5-76.8)	0.930
BMI, kg/m ²	25.4 (23.1-27.3)	26.9 (23.5-30.4)	0.447
LESP, mm Hg	45.2 (37.4-57.3)	44.4 (37.2-55.9)	0.870
LESPI, mm Hg×cm×s	596.4 (443.9-879.9)	541.7 (356.4-670.5)	0.450
IRP, mm Hg	17.2 (15.7-20.8)	19.9 (16.9-24.2)	0.044
DCI, mm Hg×cm×s	1935.5 (1334.9-2903.9)	1625.0 (1444.7-2457.4)	0.782
PPP1, mm Hg	13.8 (10.8-15.8)	17.2 (14.5-19.3)	0.001
PPP3, mm Hg	11.6 (9.4-13.2)	15.6 (13.1-18.4)	0.001
PPP7, mm Hg	7.0 (5.8-10.4)	12.4 (8.3-16.1)	0.002
Peak (1 cm above LES)	21.0 (18.6-25.3)	30.2 (26.0-40.1)	< 0.001

Values are expressed as median (interquartile range), unless expressed otherwise. Values presented in bold are statistically significant.

**"Normal" esophageal body motility defined as at least 9 of 10 swallows normal on high-resolution manometry.

**Statistical comparisons performed using the Mann-Whitney *U* test.

BMI indicates body mass index; DCI, distal contractile integral; IRP, integrated relaxation pressure; LESPI, lower esophageal sphincter pressure; LESPI, lower esophageal sphincter pressure integral; PPP, preperistaltic pressure (mean).

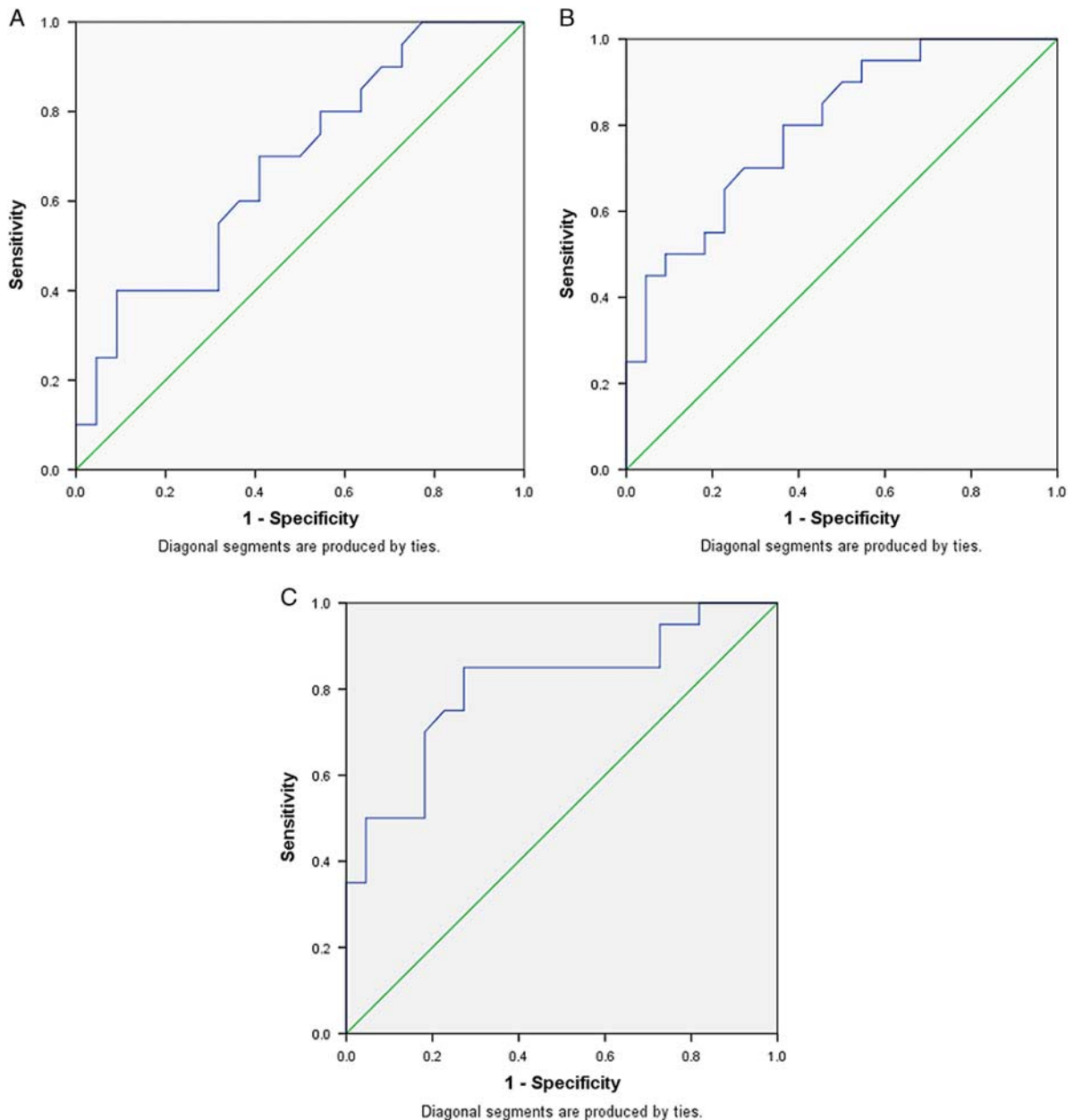


FIGURE 3. Receiver operating characteristic curves showing the specificity and sensitivity of parameters for dysphagia. A, IRP according to dysphagia. B, PPP1 according to dysphagia. C, PPP3 according to dysphagia. IRP indicates integrated relaxation pressure; PPP, preperistaltic pressure. full color online

was 26.3 kg/m² (23.6 to 30.0). pH study was available in 73 of 126 patients (57.9%), and abnormal distal acid exposure (pH time >4.2%) was noted in 14 of these 73 patients (19.2% of available studies). Manometric hiatal hernia was present in 19 of 126 patients (15.1%).

Of the 126 patients diagnosed with EGJOO and normal motility, 62 patients (49.2%) had 90% to 100% preserved peristalsis. Of these 62 patients, 22 reported no dysphagia (symptom score of 0), 20 reported mild to moderate dysphagia (symptom score of 1 to 2), and 20 reported severe or very severe dysphagia (symptom score of 3 to 4). The 20 patients with mild to moderate dysphagia

were excluded, and the remaining 42 patients (22 with no dysphagia and 20 with severe dysphagia) form the cohort of our study. The median age in our cohort was 66 years (60.0 to 73.0), 32 of 42 (76.2%) were women, and a median body mass index of 25.74 kg/m² (23.2 to 29.1). On the basis of the reported dysphagia, the patients were divided into 2 subgroups: 22 patients had no dysphagia at all, whereas 20 experienced severe or very severe dysphagia every day. Disrupted anatomy (detected on HRM, barium swallow, or esophagogastroduodenoscopy) was more frequent in patients with severe dysphagia than in those without (20.0% vs. 13.6, $P=0.58$).

TABLE 2. Patients With Functional Esophagogastric Junction Outflow Obstruction and Normal Esophageal Body Motility* Categorized According to the Absence of Dysphagia or Severe Dysphagia

Variable	No Dysphagia (n = 19)	Severe or Very Severe Dysphagia (n = 16)	P**
DCI, mm Hg×cm×s	1828.2 (1294.7-2851.5)	1595.0 (1335.3-2034.0)	0.573
LESP, mm Hg	45.7 (38.6-55.9)	43.1 (34.7-52.5)	0.350
LESPI, mm Hg	640.7 (463.2-966.7)	493.2 (326.2-664.9)	0.136
IRP, mm Hg	17.2 (15.6-21.3)	18.8 (16.6-24.2)	0.133
PPP1, mm Hg	13.8 (10.8-15.7)	17.2 (14.5-19.3)	0.003
PPP3, mm Hg	11.1 (9.3-12.9)	14.3 (13.1-18.4)	0.001
Peak (1 cm above LES)	20.3 (15.9-29.9)	29.5 (25.9-40.1)	0.001

Values are expressed as median (interquartile range).

Values presented in bold are statistically significant.

*"Normal" esophageal body motility defined as at least 9 of 10 swallows normal on high-resolution manometry.

**Statistical comparisons performed using the Mann-Whitney U test.

DCI indicates distal contractile integral; IRP, integrated relaxation pressure; LESP, lower esophageal sphincter pressure; LESPI, lower esophageal sphincter pressure integral; PPP, preperistaltic pressure (mean).

HRM Characteristics and PPP

Table 1 summarizes the manometric characteristics of both groups. No significant differences were observed according to the majority of conventional manometric characteristics, such as LES pressure, LES pressure integral, and distal contractile integral. However, of note, the median LES pressure was in the hypertensive range (> 43 mm Hg) in both groups. The IRP was significantly higher in patients who reported severe dysphagia compared with patients who did not (19.9 vs. 17.2 mm Hg, $P=0.04$).

In terms of PPP, patients with dysphagia had significantly higher pressure in all investigated zones (PPP1, PPP3, PPP7; $P=0.001$, $P=0.001$, and $P=0.002$, respectively). The peak pressure in zone 1 (0 to 1 cm above the LES) was significantly higher in patients with dysphagia than in those without (30.2 vs. 21.0 mm Hg, $P<0.001$). As with the IRP measurements, we determined the median PPP values in each patient.

On the basis of ROC curve analysis, PPP3 and Peak PPP both had better specificity and sensitivity for dysphagia than IRP (Fig. 3). After excluding patients with disrupted anatomy, the groups had no significant differences in IRP; however, PPP1, PPP3, and PPP7 were still significantly higher in the group reporting severe or very severe dysphagia (Table 2).

DISCUSSION

EGJOO is a major motility disorder. As the name implies, EGJOO should be associated with symptoms such as dysphagia and chest pain. It is not an uncommon finding in our practice that subjective symptom presentation does not correlate with and objective HRM findings in patients with manometric EGJOO, indicating that diagnostic criteria may need to be revisited. Our study primarily focused on changes in distal esophageal pressure and investigated the pressure proximal to the LES on HRM, to see whether a correlation exists between the mean and peak PPPs and patient-reported dysphagia. For this study, we specifically selected patients with EGJOO whose motility was fully preserved to avoid the confounding effect of motility. Furthermore, we selected patients on the extreme ends of the spectrum of reported dysphagia—no dysphagia at all or severe dysphagia—for enhanced differentiation.

The effects of elevated LES pressure and decreased LES relaxation on distal esophagus peristalsis have been investigated in the past. Mittal et al⁷ used a feline model with a

pressure cuff around the EGJ to demonstrate that an increase in peristaltic pressure could be measured in the distal esophagus and that the magnitude of this pressure increase correlated to the degree of EGJ obstruction. Migliore and Deodato⁸ later showed that the elevation of a so-called ramp pressure is more frequent in postfundoplication patients who had a tight fundoplication, and less prominent in patients with normal LES pressure.

In the HRM era, Scherer et al⁹ compared patients with EGJOO with patients with normal motility and concluded that idiopathic functional EGJ obstruction with preserved peristalsis is usually associated with elevated intrabolus pressure at the distal esophagus. The majority of their patients reported dysphagia. Our results confirm these findings. The PPP measuring method was similar to the intrabolus pressure and ramp pressure measurements and showed that the mean and maximum pressures in the distal esophagus are elevated before the peristaltic wave in EGJOO patients with preserved motility who report severe dysphagia. Furthermore, PPP measurements showed better sensitivity and specificity for dysphagia than IRP. Our study has one of the largest cohorts to date, and we specifically selected patients who demonstrated normal motility over 9 to 10 normal swallows (Table 3). The fact that the PPP measurements remained significantly higher in patients with dysphagia after excluding patients with disrupted anatomy strengthens the value of these measurements.

Dysphagia is the most commonly reported symptom in EGJOO.^{10,11} Several studies have shown that although spontaneous symptom resolution varies in the literature from 55% to 73.5%,^{11,12} a subset of patients with EGJOO will require medical intervention. However, choosing patients who would benefit from invasive therapy remains challenging. The next step in diagnostics for EGJOO patients with severe dysphagia may require different investigation methods, such as timed barium swallow, use of a 3D HRM catheter, or EndoFLIP system for impedance planimetry (Crospon, Sunnyvale, CA).¹³ It is hoped that studies investigating the distal esophagus will produce a better, more efficient diagnostic approach that better characterizes this major motility disorder.

Our study has certain strengths and limitations. Our investigation is strengthened by the relatively large cohort size; however, it is limited in that we could have used a more detailed symptom questionnaire. Another weakness is that this was a retrospective analysis of clinical and HRM data

TABLE 3. Patients With Functional Esophagogastric Junction Outflow Obstruction and Normal Esophageal Motility (At Least 9 of 10 Swallows are Normal)

Variable	No Dysphagia (n = 19)	Severe or Very Severe Dysphagia (n = 16)	P*
DCI, mm Hg×cm×s	1828.2 (1294.7-2851.5)	1595.0 (1335.3-2034.0)	0.573
LESP, mm Hg	45.7 (38.6-55.9)	43.1 (34.7-52.5)	0.350
LESPI, mm Hg	640.7 (463.2-966.7)	493.2 (326.2-664.9)	0.136
IRP, mm Hg	17.2 (15.6-21.3)	18.8 (16.6-24.2)	0.133
PPP1, mm Hg	13.8 (10.8-15.7)	17.2 (14.5-19.3)	0.003
PPP3, mm Hg	11.1 (9.3-12.9)	14.3 (13.1-18.4)	0.001
Peak (1 cm above LES)	20.3 (15.9-29.9)	29.5 (25.9-40.1)	0.001

Values presented in bold are statistically significant.

*Statistical comparisons performed using the Mann-Whitney *U* test.

DCI indicates distal contractile integral; EGJOO, esophagogastric junction outflow obstruction; IRP, integrated relaxation pressure; LESPI, lower esophageal sphincter pressure; LESPI, lower esophageal sphincter pressure integral; PPP, preperistaltic mean pressure.

and no follow-up data are available. At present, a technical limitation of measuring PPP is using the tools available in current software, and the measurements are quite cumbersome (one would assume it would have been the same for IRP measurement in the preliminary versions of the software). We hope that ≥ 1 of these measurement calculations could be included in future software analysis for each swallow. The investigated PPP values require further validation in independent cohorts. However, PPP confirms that EGJOO, as it stands today based solely on IRP, lacks essential clinical association and refined criteria are needed.

In conclusion, patients with a manometric diagnosis of EGJOO who present with dysphagia are more likely to have elevated mean and peak PPPs compared with those who do not report dysphagia. Further prospective studies should clarify the value of these parameters and to develop a more clinically relevant diagnostic criterion for EGJOO.

ACKNOWLEDGMENT

The authors are very grateful to Clare Sonntag, who provided editorial assistance.

REFERENCES

- Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27:160–174.
- Clayton SB, Patel R, Richter JE, et al. Functional and anatomic esophagogastric junction outflow obstruction: manometry, timed barium esophagram findings, and treatment outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:907–911.
- Samo S, Qayed E. Esophagogastric junction outflow obstruction: where are we now in diagnosis and management? *World J Gastroenterol.* 2019;25:411–417.
- Schupack D, Katzka DA, Geno DM, et al. The clinical significance of esophagogastric junction outflow obstruction and hypercontractile esophagus in high resolution esophageal manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29:1–9.
- Jain A, Baker JR, Rubenstein JH, et al. Bolus clearance in esophagogastric junction outflow obstruction is associated with strength of peristalsis. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29:e13093.
- Ayazi S, Crookes PF. High-resolution esophageal manometry: using technical advances for clinical advantages. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(suppl 1):S24–S32.
- Mittal RK, Ren J, McCallum RW, et al. Modulation of feline esophageal contractions by bolus volume and outflow obstruction. *Am J Physiol.* 1990;258:G208–G215.
- Migliore M, Deodato G. Clinical features and oesophageal motility in patients with tight fundoplication. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16:266–272.
- Scherer JR, Kwiatek MA, Soper NJ, et al. Functional esophagogastric junction obstruction with intact peristalsis: a heterogeneous syndrome sometimes akin to achalasia. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:2219–2225.
- Triadafilopoulos G, Clarke JO. Clinical and manometric characteristics of patients with oesophagogastric outflow obstruction: towards a new classification. *BMJ Open Gastroenterol.* 2018;5:e000210.
- Pérez-Fernández M, Santander C, Marinero A, et al. Characterization and follow-up of esophagogastric junction outflow obstruction detected by high resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:116–126.
- Ong AML, Namasivayam V, Wang YT. Evaluation of symptomatic esophagogastric junction outflow obstruction. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33:1745–1750.
- Kalapala R, Nageshwar Reddy D, Ramchandani M, et al. “EndoFLIP” in assessment of esophagogastric junction distensibility prior to and during per oral endoscopic myotomy. *Indian J Gastroenterol.* 2015;34:270–272.

Tapasztalataink a rekeszsérvek laparoszkópos sebészetével

Csucska Máté dr.¹ ■ Sumeet K. Mittal dr.² ■ Kovács Balázs dr.¹
 Kremzer Tamás dr.¹ ■ Ozorai Lilla dr.¹
 Lóderer Zoltán dr.¹ ■ Juhász Árpád dr.^{1,3}

¹Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Szombathely

²Norton Thoracic Institute, St. Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix, Arizona, USA

³Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház–Rendelőintézet, Szolnok

Bevezetés: A hiatus hernia egy anatómiai betegség; gyakoribb előfordulása idősebbeknél jelezheti, hogy a betegség idővel előrehalad, súlyosbodik. Elhanyagolt esetben szövődmények alakulhatnak ki, melyek növelhetik a perioperatív mortalitást.

Célkitűzés: A laparoszkópos hiatusrekonstrukciók sebészetében szerzett műtéti tapasztalataink ismertetése mellett igyekeztünk statisztikailag alátámasztható korrelációt találni a rekeszizom-defektus anatómiai paraméterei, valamint a betegek életkora között.

Módszer: Retrospektív tanulmányunk keretében elemeztük azon betegeinket, akik laparoszkópos hiatus hernia műtéten estek át egy 58 hónapos (2016. január–2020. október) vizsgálati periódus során. A rekeszi defektus méreteit endoszkópos vonalzóval a műtét közben megmértük, a hiatus oesophagei felszínét standard matematikai formula segítségével számoltuk ki. A sürgősséggel műtétre kerülő betegeink adatait külön elemeztük.

Statisztikai analízis: A defektus mérete és a betegek életkora és magassága közötti korrelációt a Spearman-féle ρ (ρ)-korreláció segítségével állapítottuk meg. A szignifikanciaszint $p \leq 0,05$ volt.

Eredmények: Az elektív csoportban 142 operált páciensből 47 beteg mérési adatai feleltek meg a kritériumoknak. Az átlagéletkor $64,7 \pm 12,7$ év volt, 33 páciens volt nő (70,2%), az átlagos testtömegindex $28,8 \pm 5,5$ kg/m² volt. A defektus haránt átmérője és felszíne szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a betegek életkorával ($p \leq 0,05$). Akut indikációval 5 beteg került műtétre; a defektus méretét illetően hasonló eredményeket tapasztaltunk, mint az elektív csoportnál, 2 esetben azonban súlyos szövődmények alakultak ki.

Következtetés: A betegség mögött húzóó anatómiai okok jobb megértése és a megfigyeléseink alapján módosított sebésztechnika reményeink szerint csökkentheti a hosszú távú kiújulások számát a jövőben. Az időben elvégzett elektív beavatkozás alacsonyabb mortalitással, kevesebb szövődménnyel és rövidebb hospitalizációval jár együtt.

Orv Hetil. 2021; 162(19): 754–759.

Kulcsszavak: hiatus hernia, intrathoracalis gyomor, laparoszkópos antirefluxműtét

Our experience with the laparoscopic surgery of hiatal hernias

Introduction: Hiatal hernia is an anatomical disease, and the higher incidence for elderly patients suggests that it is progressing over time. Neglected cases can cause serious complications, raising perioperative mortality.

Objective: We are presenting our experience in laparoscopic hiatal reconstructions. Our main goal is to find a statistical correlation between the anatomical parameters of the hiatal defect and the patients age.

Method: Surgical data were reviewed retrospectively for patients who underwent laparoscopic hiatal hernia repair between January 2016 and October 2020. Dimensions of the hiatal defect were measured intraoperatively with an endoscopic ruler. The defect size was calculated using a standard formula. The acute surgeries were analyzed as a separate arm of the study.

Statistical analysis: The correlation between the patients age and the size of the defect were calculated using Spearman's rho (ρ) correlation. The level of significance was $p \leq 0.05$.

Result: In the elective group, out of 142 patients 47 met the inclusion criteria. The mean age was 64.7 ± 12.7 years, 33 patients were women, and the mean BMI was 28.8 ± 5.5 kg/m². Patient age showed significant positive correlation with the transverse dimension and the size of the hiatal defect. 5 patients underwent surgery due to acute indications. We found similarities in the size of the defects; at 2 patients we documented severe complications.

Conclusions: A better understanding of the underlying anatomical disorders and the consecutively modified surgical technique will hopefully reduce the long-term recurrences in the future. The elective surgery performed in the right time results in lower mortality, less complications and shorter hospitalization time.

Keywords: hiatal hernia, intrathoracic stomach, laparoscopic anti-reflux surgery

Csucska M, Sumeet KM, Kovács B, Kremzer T, Ozorai L, Lóderer Z, Juhász Á. [Our experience with the laparoscopic surgery of hiatal hernias]. *Orv Hetil.* 2021; 162(19): 754–759.

(Beérkezett: 2020. november 9.; elfogadva: 2020. november 30.)

Rövidítések

CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; GERD = (gastroesophageal reflux disease) gastroesophagealis refluxbetegség; HEF = a hiatus oesophagei felszíne; R = a rekeszi defektus hosszanti átmérője; SAGES = (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons) Amerikai Gastrointestinalis és Endoszkópos Sebészek Társasága; T = a rekeszi defektus haránt átmérője

A csuszamlásos (I. típusú) rekeszizomszerv definíció szerint a gyomor vagy más hasüregi szerv mellüregbe vándorlását jelenti a hiatus oesophagein keresztül. Ezen anatómiai defektus etiológiája továbbra sem tisztázott, több elméletet is publikáltak az elmúlt évtizedekben [1]. A legtöbb rekeszsérvtünetmentes, igen gyakran mellékletként kerül leírásra egyéb indikációjú radiológiai vagy endoszkópos vizsgálat során [2]. Gyakori megfigyelés azonban, hogy nagy méretű – endoszkóposan és nagy felbontású manometriával mérve 5 cm-t meghaladó, azaz „óriás” – rekeszsérvek idősebb betegeknél kerülnek felismerésre [3]. Ez alapján joggal feltételezhetjük, hogy sebészeti beavatkozás nélkül idővel a betegség előrehalad; megfigyelések szerint szélsőséges, ritka esetekben súlyos, életet veszélyeztető szövődmények (úgy mint intrathoracalis gyomor, kizáródott rekeszsérvtünet) is kialakulhatnak.

Az Amerikai Gastrointestinalis és Endoszkópos Sebészek Társaságának (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons – SAGES) jelenleg is érvényben lévő ajánlása [4] szerint a műtéti beavatkozás lényege a rekeszszárak közelítésén alapul, csökkentve ezzel a defektust, valamint megfelelő méretű nyílást biztosítva a nyelőcső számára. A több mint két évtizedes laparoskopos sebészeti tapasztalat ellenére a hosszú távú kiújulás a mai napig gyakori megfigyelés [5]. A közelmúltban bemutatott, hálóval történő megerősítést használó technikák javítottak ugyan a rövid távú eredményeken, a hosszú távú kiújulás tekintetében azonban nem hoztak szignifikáns javulást [6, 7].

A rekeszi defektus növekedésének elégtelen ismerete hozzájárulhat ezekhez a dokumentáltan rossz sebészeti eredményekhez. Számítalan tanulmány fókuszált a múltban a kiújulás mértékének csökkentésére, azonban csak kevés az anatómiai defektus változásának megértésére. A patofiziológia jobb megértése és az ezen alapuló mó-

dosított sebésztechnika reményeink szerint hatékonyan csökkentheti a kiújulások számát a jövőben.

Ezen retrospektív tanulmányunk célkitűzése kettős. Ismertetjük a laparoskopos primer antirefluxműtétek és rekeszi rekonstrukciók során szerzett tapasztalatainkat, demonstrálva a rekeszi defektus méretét és ennek összefüggését a beteg antropomorfológiai paramétereivel és életkorával. Bemutatjuk továbbá az elhanyagolt, szövődményes, sürgősséggel felvételre került betegeinket, akik kizáródott hiatus hernia miatt kerültek akut műtetre.

Anyag és módszer

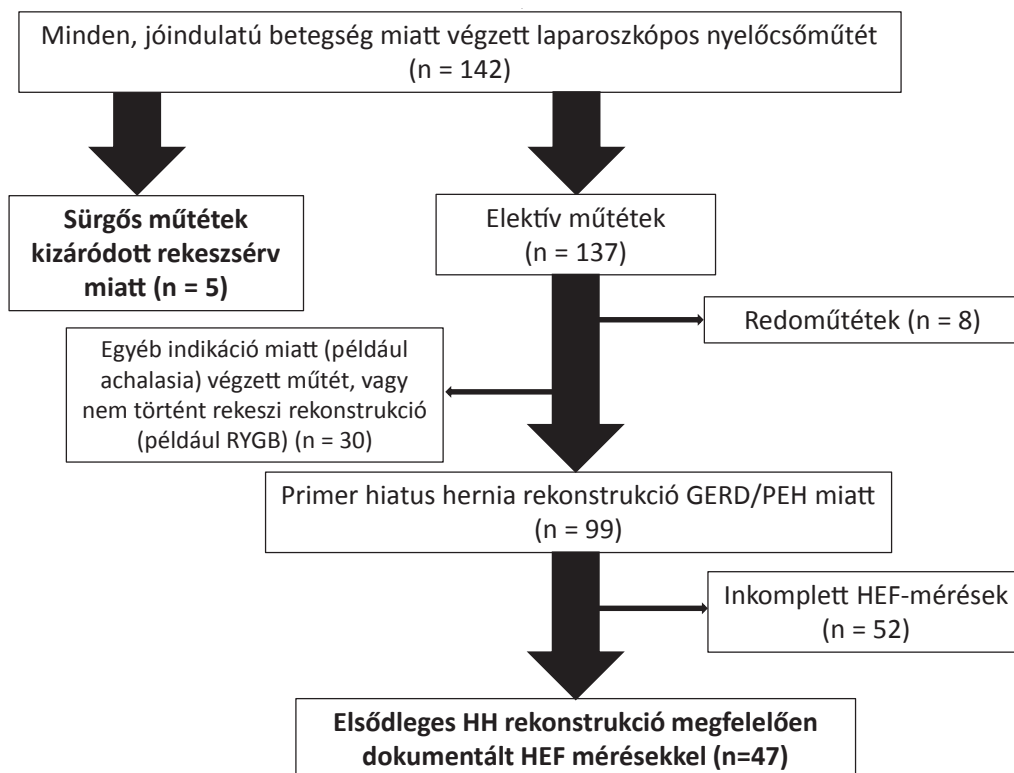
Vizsgálati alanyok (1. ábra)

Minden, laparoskopos jóindulatú betegség miatt nyelőcsőműtéten átesett betegünk adatait prospektíven vezetett, jelszóval védett adatbázisban rögzítettük. Ezt az adatbázist felhasználva azon alanyok adatait gyűjtöttük ki, akiknél tervezetten történt a beavatkozás, az elsődleges indikáció a gastroesophagealis refluxbetegség (GERD) és/vagy a csuszamlásos rekeszsérvtünet volt, illetve megfelelően dokumentáltuk a hiatus oesophagei mért paramétereit egy 58 hónapos (2016. január–2020. október) vizsgálati periódus során (elektív műtéti csoport).

A pácienseket a vizsgálatunk ezen részéből kizártuk 1) nem megfelelő dokumentáció esetén, 2) sürgősségi beavatkozás okán végzett műtétek esetén, 3) ha életkoruk 18 év alatt volt, vagy 4) ismételt (redo-) műtéten estek át. Nem kerültek a vizsgálati halmazba továbbá, ha az 5) elsődleges indikáció eltért a fent ismertetettől (úgy mint achalasia miatt végzett Heller-myotomia vagy cricopharyngealis myotomia), vagy a műtét során rekeszi rekonstrukció nem történt (például laparoskopos Roux-Y gastricus bypass esetén).

Külön táblázatban rögzítettük és vizsgáltuk a fenti periódus során sürgősséggel felvett, akutan vagy halasztott sürgősséggel megoperált betegeinket. Az indikáció itt minden esetben a panaszokat okozó intrathoracalis gyomor vagy kizáródott rekeszsérvtünet formájában került rögzítésre (sürgősségi műtéti csoport).

A betegek demográfiai és antropomorfológiai paramétereit, valamint az elérhető műtéti adatokat mindkét csoportban kigyűjtöttük és elemeztük.



1. ábra

A betegcsoportok szelekciója a vizsgálati időtartamban

GERD = gastrooesophagealis refluxbetegség; HEF = a hiatus oesophagei felszíne; HH = hiatus hernia; PEH = paraoesophagealis hernia; RYGB = Roux-Y gastricus bypass

Sebésztechnika és a rekeszi paraméterek

A laparoszkópos hiatusrekonstrukciót számtalan tanulmány ismertette korábban nagy részletességgel [8]. Röviden: típusos francia portolást követően felkerestük és szkeletizáltuk a gyomor nagygörbületét, valamint circumferencialisan kiperaráltuk a sérvtömlőt a hiatus oesophageire tartva. A nyelőcső, valamint a rekesz mobilizálását követően endoszkópos vonalzóval megmértük a *hosszanti* (R – a rekeszi commissurától a pars flaccidáig terjedő) és a *haránt* (T – a két rekeszi él közötti legnagyobb) átmérőt, és a műtétet követően a fent említett táblázatban rögzítettük a hiatus oesophagei dimenzióit (2. ábra).

A hiatus oesophagei felszínét (HEF) egy formula segítségével számítottuk ki, melyet először *Granderath* ismertetett [9].

$$\text{HEF} = (\pi \times R \times \alpha / 180) \times R / 2$$

ahol az alfa-szög = $2 \times (\arcsin [T / 2] / R)$

Hogy elkerüljük a nyelőcső megrövidüléséből származó szövődeményeket, kiterjedt mediastinalis dissectiót végeztünk. Ezt követően az intraabdominalis nyelőcső hossza a 2–3 cm-t el kellett, hogy érje, csak ezt követően kezdtük meg a műtét rekonstrukciós szakaszát. A pneumoperitoneum okozta fals érték elkerüléséért az alkalmazott csúcnyomást a meghatározás idejére csökkentettük.

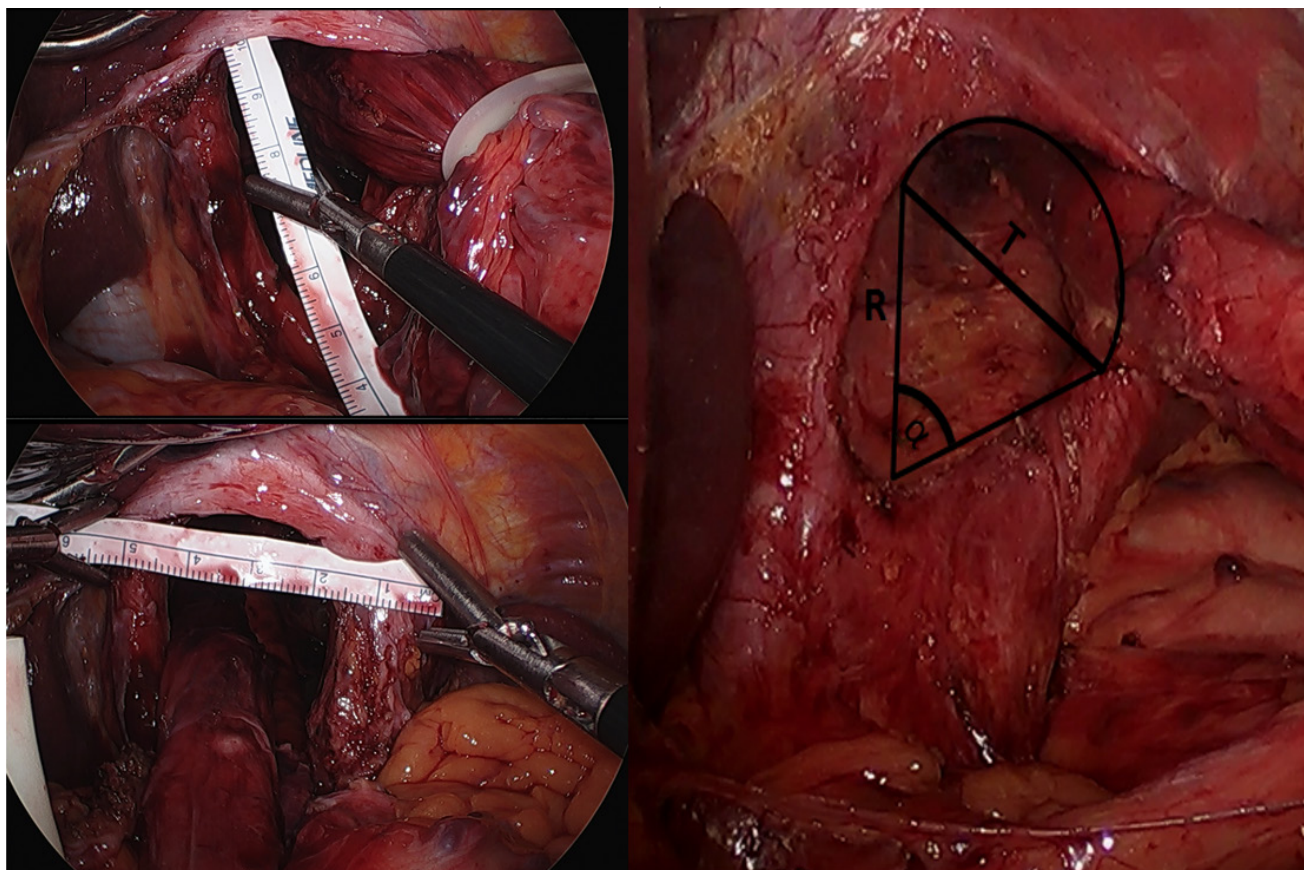
Rekonstruáltuk a rekeszi defektust anteroposterior irányban a nyelőcső körül 6 óránál, valamint 2 óránál behelyezett nem felszívódó öltésekkel. A bioabszorbens (Bio-A) háló alternatívjaként, különösen a nagy méretű sérvkapukat autológ dermisgrafttal erősítettük meg, a munkacsoportunk által korábban már ismertetett és publikált módon [10]. Végül elvégeztük a fundoplikációt, az előzetesen felállított indikációnak megfelelően megválasztott technikával.

Statisztikai analízis és adatbázis-kezelés

Minden, számításokhoz gyűjtött és felhasznált adatot jelszóval védett Excel-táblázatban (Microsoft, Redmond, WA, USA) rögzítettünk. A demográfiai adatokat átlag ± standard deviáció szerint prezentáltuk. A paraméterek közti korrelációhoz a Spearman-féle ró (ρ)-korrelációt használtuk. A szignifikanciaszintet a $p \leq 0,05$ értéken állapítottuk meg. A statisztikai vizsgálatokhoz az SPSS statisztikai szoftver 22.0-ás verzióját használtuk (IBM, Armonk, NY, USA).

Eredmények

Összesen 47 beteg felelt meg a vizsgálati kritériumoknak a primer elektív, antirefluxműtétes csoportban, és 5 páciens esetében történt sürgős beavatkozás (1. ábra).



2. ábra | A műtét során alkalmazott mérési technika
R = hosszanti átmérő; T = haránt átmérő

1) *Az elektív csoportban az átlagéletkor $64,7 \pm 12,7$ év volt, 33 páciens volt nő (70,2%), és az átlagos testtömeg-index $28,8 \pm 5,5$ kg/m² volt. Az elsődleges indikáció minden esetben GERD és vagy paraoesophagealis vagy csuszamlásos hiatus hernia volt. A mediastinalis dissectiót követően az intraabdominalis nyelőcsőhossz minden esetben elérte vagy meghaladta a 2 cm-t, így Collis szerinti nyelőcsőplasztikát egy esetben sem végeztünk. Minden beteg átesett primer laparoskopos hiatusrekonstrukción. Különösen nagy méretű sérvkapu miatt 3 (6,4%) beteg esetében végeztünk megerősítést a műtéti területen autológ dermisgrafttal. Részletesebb beavatkozási adatok az 1. táblázatban láthatók.*

Az átlagos műtéti időtartam $88,4 \pm 34,5$ perc volt. Az ebben a csoportban operált betegeink esetében műtét közben komplikációt nem észleltünk. Az átlagos hospitalizációs időintervallum $1,30 \pm 1,00$ nap volt, és egyik beteg esetében sem volt szükség intenzív osztályos felvételre.

Az átlagos haránt átmérő (T) $2,8 \pm 0,9$ cm, az átlagos hosszanti átmérő (R) $4,5 \pm 0,7$ cm, az átlagos defektusfelszín (HEF) $6,5 \pm 3,0$ cm² volt. A betegek életkora szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a haránt átmérővel ($r_s = 0,32$, $p = 0,03$) és a rekeszi defektus méretével ($r_s = 0,30$, $p = 0,04$). A betegek testtömegindexével ($r_s = -0,74$, $p = 0,62$), valamint magasságával ($r_s = -0,51$,

$p = 0,29$) a rekeszi defektus mérete nem mutatott szignifikáns korrelációt.

2) *A sürgősséggel műtétre került csoportban az átlagéletkor $73,4 \pm 4,16$ év volt, 3 páciens (60%) volt nő. A betegdokumentáció alapján 3/5 (60%) beteg esetében korábban leírásra került endoszkóposan 5 cm-t meghaladó hiatus hernia, de sebészeti rekonstrukció az akut műtétet megelőzően egy esetben sem történt. Az átlagos műtéti idő $162 \pm 19,24$ perc volt. A gyomor több mint kétharmada minden esetben a mellüregben helyezkedett el,*

1. táblázat | A betegcsoportokon végzett műtéti beavatkozások részletezése

Műtéti beavatkozás	Elektív csoport n (%)	Sürgősségi csoport n (%)
A páciensek száma	47	5
Elsődleges hiatusrekonstrukció	47 (100)	3 (60)
Fundoplikáció	47 (100)	3 (60)
Nissen-fundoplikáció	2 (4,3)	0 (0)
Toupet-fundoplikáció	43 (91,5)	2 (40)
Dor-fundoplikáció	2 (4,3)	1 (20)
Autológ dermisgraft behelyezése	3 (6,4)	1 (20)
Oesophagectomia sec. Torek-műtét	0 (0)	2 (40)

a rekeszi defektus mérete minden esetben meghaladta a 8 cm²-t. 3 (60%) esetben az összenövés okozta nehézségek ellenére a műteti technika lépései megegyeztek az elektív beavatkozások során leírtakkal. 2 (40%) betegnél azonban konverzióra kényszerültünk, ezekben az esetekben a nyelőcső részleges elhalása miatt Torek-féle oesophagectomia történt fundusreszekcióval kiegészítve. Intenzív terápiás ápolásra 3 beteg szorult, az átlagos hospitalizációs idő $7,8 \pm 1,3$ nap volt. Posztoperatív 30 napon belül 1 korai halálest (20%) történt aspirációs pneumonia okozta súlyos szepszis állapot miatt az egyik, Torek-műtéten átesett betegünkénél.

Megbeszélés

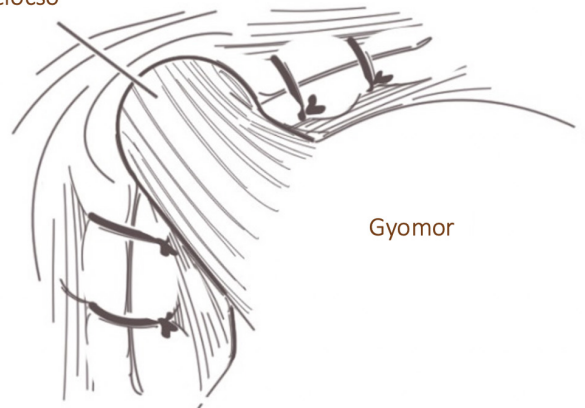
A rekeszizom a szerepe szerint elválasztja a negatív nyomású mellüreget a pozitív nyomású hasüregtől. A centrum tendineum a diaphragma középső részén nyitott ejtőernyő formájában van rögzítve, a rekesz izmos összeköttetései a gerinchez és a mellkasfalhoz van kötve. A természetes nyílások a rekeszizmon biztosítják a neurovascularis és a zsigeri struktúrák áthaladását a hasüregbe és fordítva. A nyelőcső a mellkas felől az ún. hiatus oesophagein keresztül lép át a hasüregbe. A 20. században kadáverek vizsgálata során ezen struktúra 11 különböző anatómiai variációját írták le, az esetek döntő többségében a jobb oldali rekeszszár a nyelőcsövet megkerülve alkotott anatómiai egységet [11, 12]. A közelmúltban *Zifan és mtsai* [13] optikai szekcionáló mikroszkóppal modellezték a hiatus oesophagei myoarchitecturájának 3 dimenziós modelljét. Bemutatták, hogy a jobb rekeszszár a nyelőcső körül ellipszis alakú hurkot képez, nem pedig rendezett körgyűrűt. Normál anatómiai viszonyok között a nyelőcső ebben a hurokban rögzül, a phrenooesophagealis szalagrendszernek köszönhetően. Ez a strukturális egység fontos szerepet játszik az alsó nyelőcső-záróizom megerősítésében, a GERD elleni védekezésben. A rekeszszárak és a phrenooesophagealis ligamentum meggátolják továbbá a hasüregi szervek mellüregbe jutását is. Amennyiben ezen struktúra anatómiai integritása bármilyen okból sérül, rekeszizomsérv (hiatus hernia) alakul ki. A legtöbb esetben a proximális gyomor (I. típusú) vándorol a mellüregbe. Ez általában inkompetens alsó nyelőcsősphincter funkcióval és kóros refluxbetegséggel jár együtt. Amennyiben a sérv előrehalad, a gyomor nagyobb része, valamint egyéb hasüregi szervek is a mellüregbe juthatnak, komplexebb rekeszszérveket (II., III., IV. típus) okozva. Általánosságban elmondható, hogy a tangencionálisan 5 cm-t meghaladó, ún. óriás hiatus herniák megjelenése idősebb betegekre jellemző [3]. A sürgősséggel operált betegeink magasabb átlagéletkora ezt az adatot támasztja alá.

A műteti rekonstrukció tervezésekor és kivitelezésekor fontos szempont a rekeszi defektus mérete – ezen adat perioperatív becslésére több kísérlet is történt a múltban. *Ouyang és mtsai* [14] sikeresen kvantifikálták a HEF-et CT-képek segítségével, de a tanulmányban méréseiket

nem hasonlították össze intraoperatív mérési eredményekkel. *Granderath és mtsai* [9] ezzel szemben műtét közben mérték a defektus méretét, és megfogalmaztak ajánlásokat a rekonstrukciós stratégiák meghatározására, de az ismertetett variációk csak a különböző hálók használatára korlátozódtak. A sebészeti beavatkozás legkritikusabb pontja a rekeszi defektus rekonstrukciója. A hosszú távú kiújulás egyes adatok szerint hálók használata mellett is igen magas értéket érhet el, illetve bizonyos hálók használata katasztrofális következményekkel járhat. A közelmúltban bemutatott, *Koetje és mtsai* által írt közlemény [6], valamint a *Tam és mtsai* által prezentált metaanalízis bemutatta [15], hogy a hálók rutinszerű használata nem csökkenti szignifikánsan a hosszú távú kiújulás mértékét. A tanulmányunkban ismertetett tapasztalataink és méréseink alapján az alapvető sebészeti technika módosítását javasoljuk. Mivel az életkorral a haránt átmérő szignifikánsan növekszik, és a *Saad és mtsai* által közölt tanulmány [16] szerint a rekeszizomsérv kiújulása az anterior területen a leggyakoribb (több mint 60%), a jelenleg elfogadott anteroposterior irányú varratok alkalmazása mellett, rutinszerűen öltésekkel megerősítjük a centrum tendineum melletti vékony izomköteget is a nyelőcső körül 2 óránál behelyezett öltéssel (3. ábra).

Az irodalomban régóta vitatott téma a rekeszszérvek korai rekonstrukciójának kérdése. A 2002-ben *Stylopoulos és mtsai* által bemutatott vizsgálat a szoros utánkövetést javasolta a rekeszszérves betegek esetében a tünetek lassú progressziója és a sürgősségi komplikációk ritka előfordulása (1,1%) miatt [17]. Egy közelmúltban *Polomsky* által bemutatott tanulmány [18] szerint azonban az intrathoracalis gyomor miatt végzett műtétek esetében a mortalitás 20-szoros értéket mutat az elektív beavatkozásokkal szemben. Az utóbbi adatok fényében a tervezett beavatkozások elvégzése ajánlott lehet a legtöbb esetben. Adataink alapján feltételezzük, hogy az életkor előrehaladásával a rekeszszérv is – több mint valószínű, hogy – progrediál. A fent ismertetett, sürgősséggel műtétre kerülő betegek adatai alátámasztják, hogy az elhanyagolt rekeszszérvek intenzív osztályos kezelést te-

Nyelőcső



3. ábra | A módosított sebészeti technika sematikus ábrája

hetnek szükségessé, és életet veszélyeztető komplikációkat okozhatnak. A kezelőorvosnak ezen megfigyeléseket minden esetben figyelembe kell vennie, amikor egy terápiás döntés megszületik.

Tanulmányunknak vannak ugyanakkor korlátai is. Adatainkat korlátozza az alacsony esetszámú kohorsz, mely összehasonlító vizsgálatot, illetve komplexebb statisztikai elemzést nem tett lehetővé az elektív és a sürgős csoport között. Tanulmányunk további gyengesége, hogy nem tartalmaz utánkötés adatot, a módszer validitása jelenleg nem bizonyított. Műtéttechnikai módosító javaslatunk, valamint az elektív műtét javallata elsősorban megfigyeléseinken alapul, további prospektív multicentrikus tanulmányok szükségesek a módosított sebésztechnika hatékonyságának igazolására.

Következtetés

Összefoglalásul elmondható, hogy a sürgősségi indikációkkal végzett műtétek súlyos szövődeményekkel, elhúzódo kórházi kezelésekkal járhatnak, így az elektív beavatkozás elvégzése a nagy méretű hiatus herniák esetén tünetmentes esetben is megfontolandó. Az ezzel kapcsolatos műteti kockázat felmérése tapasztalt, felső tápcsatornai beavatkozásokban jártas sebész és a vele együtt dolgozó, az ilyen irányú beavatkozásokban szintén magas szintű tudással rendelkező team feladata. A véletlen leletként leírt és a kivizsgálás alapján okkal meg nem operált elváltozások folyamatos követését javasoljuk. Az általunk bemutatott módosított sebésztechnika kórélettani és anatómiai megfigyeléseken alapul, reményeink szerint csökkentheti a betegség kiújulását a jövőben.

Anyagi támogatás: A kézirat elkészítéséhez a szerzők anyagi támogatást nem kaptak.

Szerzői munkamegosztás: Cs. M.: A kézirat megírása, adatok gyűjtése, a statisztikai számítások elvégzése. S. K. M.: A kézirat alapjául szolgáló ötlet kidolgozója, konzultáns sebészprofesszor. K. B., K. T., O. L.: Adatok gyűjtése, feldolgozása, rendezése. L. Z.: Osztályvezető főorvos, értékes tanácsokkal segítette a dolgozat elkészülését. J. Á.: A kézirat véleményezője, a tanulmány vezetője és előkészítője. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki *prof. dr. Márkus Béla* tanár úrnak a kézirat elkészítésében nyújtott segítségéért, hasznos tanácsaiért, a műtétek során nyújtott szakmai támogatásáért.

Irodalom

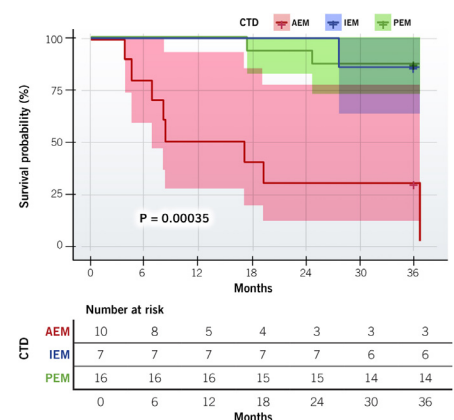
- [1] Weber C, Davis CS, Shankaran V, et al. Hiatal hernias: a review of the pathophysiologic theories and implication for research. *Surg Endosc.* 2011; 25: 3149–3153.
- [2] Kahrilas PJ, Kim HC, Pandolfino JE. Approaches to the diagnosis and grading of hiatal hernia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008; 22: 601–616.
- [3] Gray DM, Kushnir V, Kalra G, et al. Cameron lesions in patients with hiatal hernias: prevalence, presentation, and treatment outcome. *Dis Esophagus* 2015; 28: 448–452.
- [4] Kohn GP, Price RR, DeMeester SR, et al. Guidelines for the management of hiatal hernia. *Surg Endosc.* 2013; 27: 4409–4428.
- [5] Suppiah AP, Sirimanna S, Vivian J, et al. Temporal patterns of hiatus hernia recurrence and hiatal failure: quality of life and recurrence after revision surgery. *Dis Esophagus* 2017; 30: 1–8.
- [6] Koetje JH, Oor JE, Roks DJ, et al. Equal patient satisfaction, quality of life and objective recurrence rate after laparoscopic hiatal hernia repair with and without mesh. *Surg Endosc.* 2017; 31: 3673–3680.
- [7] Oelschlager BK, Pellegrini CA, Hunter JG, et al. Biologic prosthesis to prevent recurrence after laparoscopic paraesophageal hernia repair: long term follow-up from a multicenter, prospective, randomized trial. *J Am Coll Surg.* 2011; 213: 461–468.
- [8] Blake AM, Mittal SK. Long-term clinical outcomes after intrathoracic stomach surgery: a decade of longitudinal follow-up. *Surg Endosc.* 2018; 32: 1954–1962.
- [9] Grandrath FA, Schweiger UM, Pointner R. Laparoscopic antireflux surgery: tailoring the hiatal closure to the size of hiatal surface area. *Surg Endosc.* 2007; 21: 542–548.
- [10] Kovács B, Orosz M, Csucska M, et al. A novel approach to reinforcement in giant hiatal hernias. *Case Rep Surg.* 2018; 2018: 9069430.
- [11] Listerud MB. Details of interest and controversy in the anatomy of the esophageal hiatus and hiatal hernia. *Surg Clin North Am.* 1964; 44: 1211–1216.
- [12] Bowden RE, El-Ramli HA. The anatomy of the oesophageal hiatus. *Br J Surg.* 1967; 54: 983–989.
- [13] Zifan A, Kumar D, Cheng LK, et al. Three-dimensional myoarchitecture of the lower esophageal sphincter and esophageal hiatus using optical sectioning microscopy. *Sci Rep.* 2017; 7: 13188.
- [14] Ouyang W, Dass C, Zhao H, et al. Multiplanar MDCT measurement of esophageal hiatus surface area: association with hiatal hernia and GERD. *Surg Endosc.* 2016; 30: 2465–2472.
- [15] Tam V, Winger DG, Nason KS. A systematic review and meta-analysis of mesh vs suture cruroplasty in laparoscopic large hiatal hernia repair. *Am J Surg.* 2016; 211: 226–238.
- [16] Saad AR, Velanovich V. Anatomic observation of recurrent hiatal hernia: recurrence or disease progression? *J Am Coll Surg.* 2020; 230: 999–1007.
- [17] Stylopoulos N, Gazelle GS, Rattner DW. Paraesophageal hernias: operation or observation? *Ann Surg.* 2002; 236: 492–500.
- [18] Polomsky M, Hu R, Sepesi B, et al. A population-based analysis of emergent vs. elective hospital admissions for an intrathoracic stomach. *Surg Endosc.* 2010; 24: 1250–1255.

(Juhász Árpád dr.,
Szolnok, Tószegi út 21.; 5000
e-mail: juhasz.arpadimre@gmail.com)

Bilateral Lung Transplant for a Connective Tissue Disorder: Esophageal Motility and 3-year Survival

Máté Csucska, MD,* Deepika Razia, MBBS,* Takahiro Masuda, MD, PhD,*† Ashraf Omar, MD,*† Luca Giuliani, MD,* Michael A. Smith, MD,*† Rajat Walia, MD,*† Ross M. Bremner, MD, PhD,*† and Sumeet K. Mittal, MD*†

Connective tissue disorders (CTDs) are associated with esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux disease, which may diminish survival after lung transplantation (LTx). We studied LTx outcomes in patients with a CTD stratified by esophageal motility. We identified patients who underwent bilateral LTx from 2012 to 2017. Patients with a CTD were classified by pre-LTx diagnosis: absent esophageal motility (AEM), ineffective esophageal motility (IEM), or preserved esophageal motility (PEM). The primary endpoint was 3-year survival. Sub-analysis compared survival between the AEM group and a propensity-matched (lung allocation score), non-CTD control group. Kaplan-Meier method and log-rank test were used. In total, 495 patients underwent LTx; 33 (6.7%) had a CTD. Median (IQR) age was 62 years (55.5–67.0); 24 (72.7%) were women. Survival trended lower for recipients with a CTD than without a CTD at 1-year (84.8% vs 91.8%; $p = 0.2$) and 3-years (66.7% vs 73.5%; $p = 0.5$). Within the CTD cohort, 1- and 3-year survival was significantly higher in the PEM (100%, 87.5%) and IEM (100%, 85.7%) groups than in the AEM group (50%, 20%; $p < 0.001$). The AEM group had significantly lower survival at 1-year (50% vs 92.5%) and 3-years (20% vs 65%) than a lung allocation score-matched cohort of patients without a CTD. LTx recipients with a CTD and AEM had significantly lower survival than those with PEM or IEM as well as significantly lower survival than that of a propensity-matched cohort of patients without a CTD. Patients with a CTD and AEM should be considered for LTx with extreme caution and counseled appropriately.



Lower survival for connective tissue disorder and absent esophageal motility before LTx.

Central Message

LTx recipients with a connective tissue disorder and preserved or ineffective pre-LTx esophageal motility have significantly higher survival than those with absent pre-LTx esophageal motility.

Semin Thoracic Surg ■■■■■■■■ © 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

Abbreviations: AEM, absent esophageal motility; CTD, connective tissue disorder; DCI, distal contractile integral; GERD, gastroesophageal reflux disease; HRM, high-resolution manometry; IEM, ineffective esophageal motility; IRP, integrated relaxation pressure; IQR, interquartile range; LAS, lung allocation score; LES, lower esophageal sphincter; LTx, lung transplantation; PEM, preserved esophageal motility; SSc, systemic sclerosis

*Norton Thoracic Institute, St. Joseph's Hospital and Medical Center, Department of Thoracic Disease and Transplantation, Phoenix, Arizona

†Creighton University School of Medicine—Phoenix Regional Campus, Phoenix, Arizona

Previous Presentation: The results of this study were presented at the European Society for Diseases of the Esophagus 2019 Meeting, November 20-22, Athens, Greece.

Clinical Trial Registry Number: Not applicable

IRB/Patient Consent Statement: The Institutional Review Board (IRB) of St. Joseph's Hospital and Medical Center approved the study protocol and publication of data on July 6, 2017 (#PHXA-17-0172-71-18). Written patient consent for the publication of the study data was waived by the IRB because this was a retrospective data review and does not contain identifiable information.

Funding: The authors received no outside funding for the research described in this manuscript.

Conflicts of Interest: The authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose in relation to the material presented in this manuscript.

Address reprint requests to Sumeet K. Mittal, MD, Norton Thoracic Institute, St. Joseph's Hospital and Medical Center, 500 W. Thomas Rd., Ste. 500, Phoenix, AZ 85013. E-mail: Sumeet.Mittal@DignityHealth.org

Keywords: Connective tissue disorders, Lung transplant, Esophageal dysmotility, Survival

Perspective Statement

Connective tissue disorders are associated with esophageal dysmotility and GERD, which may diminish post-LTx survival. We investigated pre-LTx esophageal motility and post-LTx survival in patients with a connective tissue disorder. Patients with preserved or ineffective pre-LTx esophageal motility had significantly higher survival than those with absent pre-LTx esophageal motility.

INTRODUCTION

Connective tissue disorders (CTDs) are a heterogeneous group of disorders characterized by abnormal connective tissue morphology and/or connective tissue function.¹ CTDs can affect multiple organs concurrently.¹ Since the introduction of angiotensin-converting enzyme inhibitors, renal complications of certain CTDs like systemic sclerosis (SSc) have declined, and pulmonary complications are now the most common cause of morbidity and mortality in patients diagnosed with most CTDs.^{2,3} These patients' conditions may worsen over time, and when they reach end-stage lung disease, they may be candidates for lung transplantation (LTx).

LTx for patients with a CTD remains controversial as per the International Society for Heart and Lung Transplantation consensus.⁴ Many centers continue to consider CTDs a contraindication to LTx due to comorbid gastrointestinal disorders, such as gastroparesis, and an increased risk of aspiration-related issues, such as esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux, which are known risk factors for allograft rejection and suboptimal survival after LTx. On the other hand, comparable post-LTx survival has been reported between patients with a CTD (eg, SSc) and those with end-stage restrictive lung diseases.^{5,6} Of all LTx procedures performed in the United States over a 31-year span (October 1987–March 2018), only 2.6% were performed to treat a CTD-associated lung disease.⁷ Given this low proportion of LTx recipients, no defined guidelines exist for LTx in patients diagnosed with a CTD. Over the years, our group has shown that esophageal motility improves after LTx and that a subset of patients with pre-LTx aperistalsis regain peristaltic vigor and have improved outcomes.⁸ Additionally, we have shown that patients with obstructive lung disease or pulmonary arterial hypertension, as opposed to interstitial lung diseases, are likely to recover peristalsis after LTx.⁹ The present work is a continued effort to understand factors associated with outcomes in relation to esophageal motility.

Our aim was to study the impact of pre-LTx esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux on LTx outcomes in patients with a CTD. We assessed pre- and post-transplant foregut function tests and mid-term (ie, 1- and 3-year) survival in patients who underwent LTx for a CTD at a single large-volume center.

METHODS

All patients who undergo LTx at our institution are entered into a prospectively maintained database. The Institutional Review Board (IRB) of St. Joseph's Hospital and Medical Center approved the study protocol and publication of data (#PHXA-17-0172-71-18; July 6, 2017). Written patient consent for the publication of the study data was waived by the IRB because

this was a retrospective data review and does not contain identifiable information. We queried the database to identify patients who underwent LTx between January 2012 and December 2017. Of these, patients who underwent LTx for the following CTDs were included in the study:

- A. Pulmonary involvement from SSc
 1. SSc-related interstitial lung disease
 2. SSc-related pulmonary arterial hypertension
- B. Pulmonary involvement (interstitial lung disease and pulmonary arterial hypertension) from a non-SSc CTD
 1. Rheumatoid arthritis
 2. Dermatomyositis and/or polymyositis
 3. Sjögren syndrome
 4. Systemic lupus erythematosus
 5. Mixed connective tissue disease
 6. Unverified connective tissue disease

Patients with a history of prior LTx were excluded. Demography and pre- and post-LTx foregut function tests including high-resolution manometry (HRM), ambulatory pH testing, and barium esophagography were collected and re-analyzed by a single author (MC). The primary endpoint was survival.

Post-transplant Protocol and Data Collection

Post-transplant management at our institute has been described in detail.¹⁰ For patients with severe esophageal dysmotility (especially aperistalsis) or with severe reflux (especially with a large hiatal hernia, though not part of this study), we have the interventional radiologist place a percutaneous gastrostomy-jejunostomy tube. This is used for nutrition (and gastric decompression) in the peri-transplant period. Early (ie, 3-month) post-transplant foregut function testing was repeated in all patients with a CTD unless precluded due to medical issues.

The initial immunosuppressive regimen was uniform across the study period and consisted of a corticosteroid (prednisone), an anti-proliferative agent (mycophenolate mofetil or mycophenolic acid), and a calcineurin inhibitor (tacrolimus or cyclosporine). Induction therapy included high-dose corticosteroid (methylprednisolone) prior to perfusion of each lung allograft and anti-lymphocyte therapy with either an interleukin 2 receptor antagonist (ie, basiliximab) or an anti-CD20 monoclonal antibody (ie, rituximab), or anti-thymocyte globulin.

Postoperative pulmonary function was assessed at every clinic visit, which is usually 1–2 times per week for the first 3 months, then every 4 weeks from 3 months to 12 months, and thereafter every 3 months. Surveillance bronchoscopy (with transbronchial biopsies and broncho-alveolar lavage) is done at 1, 3, 6, 9, and 12 months.

High-Resolution Manometry and Esophageal Motility

HRM was performed with a 36-channel catheter with solid-state pressure transducers. The raw data were re-analyzed and interpreted by a single author (MC) using ManoView ESO software version 3.3 (Given Imaging).

The esophagogastric junction was assessed using the following HRM parameters: lower esophageal sphincter (LES) pressure, integrated relaxation pressure (IRP), overall LES length, and abdominal LES length.

Esophageal body motility was measured based on ten 5-mL swallows of water. Using the Chicago Classification 3.0,¹¹ we divided patients into groups based on esophageal motility diagnosis:

1. Absent esophageal motility (AEM): Normal median IRP (≤ 15 mm Hg), 100% failed peristalsis (distal contractile integral (DCI) for all swallows < 100 mm Hg·s·cm)
2. Ineffective esophageal motility (IEM): Normal median IRP, $\geq 50\%$ ineffective swallows (ineffective swallows can be either failed or weak; DCI < 450 mm Hg·s·cm)
3. Preserved esophageal motility (PEM):
 - a. Normal esophageal motility: Normal median IRP, not fulfilling any of the above criteria
 - b. Hypercontractile esophageal motility: Normal median IRP with at least 2 swallows with DCI > 8000 mm Hg·s·cm

Poor-quality studies were excluded from further analysis. Studies were considered to be of poor quality if, for example, the catheter was malpositioned, no gastric area was visible, or the swallows were affected by coughing or belching.

Twenty-four-hour pH Monitoring

Dual-channel ambulatory esophageal pH monitoring was conducted at the same time as the HRM study. A DeMeester score greater than 14.72 and total acid exposure time $> 4.2\%$ signified pathological reflux.

Statistical Analysis

All data were recorded in a REDCap database created specifically for this study. Analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. (IBM Corp, Armonk, NY) and R package 3.1.0 with “psmatching3.03” extension bundle (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Continuous data were reported as median and interquartile range (IQR). McNemar’s test was used to compare categorical variables, and Wilcoxon signed-rank test was used to compare continuous pre- and post-LTx variables. Survival time was calculated from date of transplant to either death or

to last follow-up (whichever was earlier). Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier analysis and log-rank test.

Propensity-matched Analysis

One-to-many (1:4) propensity score matching was performed using a logistic regression model with nearest-neighbor method without replacement, and 1–4 matched control patients were selected through maximized execution performance without caliper. For patients with pre-LTx AEM, patients without a CTD were matched on lung allocation score (LAS) with a match tolerance of 0.0001. Imbalance in LAS among the matched groups was assessed based on standardized mean difference, and a value > 0.20 was considered a meaningful imbalance between the groups.

RESULTS

A total of 495 patients underwent bilateral LTx at our institution during the study period. Of these, 34 (6.9%) were diagnosed with a systemic CTD. One patient who underwent redo-LTx was excluded, and the remaining 33 patients formed the study cohort (Table 1). The median (IQR) age at the time of transplant was 62 years (55.5–67.0); 24 of 33 patients (72.7%) were women, and the median (IQR) body mass index was 24.7 kg/m² (20.9–30.2). The median (range) interval between foregut function tests and LTx was 2 months (1–6), and the median (IQR) warm ischemia time was 258 minutes (224.5–283.5).

Lung Allocation Score

The median (IQR) LAS for the entire study cohort was 39.89 (38.0–49.5), and that of the PEM, IEM, and AEM group was 38.7 (37.1–45.9), 38.7 (36.5–44.1), and 43.9 (39.6–52.3), respectively. There was no difference in LAS between the study groups ($p = 0.63$).

Foregut Function Tests

High-resolution Manometry and Esophageal Motility

Pretransplant esophageal motility was available for all 33 patients. Included patients were divided into AEM ($n = 10$),

Table 1. Connective Tissue Disorder Diagnosis

Connective Tissue Disorder	n (%)
Pulmonary involvement from SSc	14
SSc-related ILD	9/14 (64.3)
SSc-related PAH	5/14 (35.7)
Pulmonary involvement (ILD or PAH) from non-SSc CTDs	19
Rheumatoid arthritis (ILD or PAH)	13/19 (68.4)
Dermatomyositis/polymyositis (ILD or PAH)	3/19 (15.8)
Systemic lupus erythematosus (ILD or PAH)	2/19 (10.5)
MCTD (ILD or PAH)	1/19 (5.3)

CTD, connective tissue disorder; ILD, interstitial lung disease; MCTD, mixed connective tissue disease; PAH, pulmonary arterial hypertension; SSc, systemic sclerosis.

Lung Transplant Outcomes in Patients with a Connective Tissue Disorder (CTD)

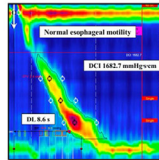
Retrospective study

Study Population

Total Transplants
(2012-2017)
N= 495

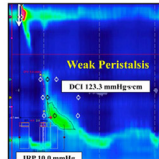
With CTD
N= 33(6.7%)

High-Resolution Manometry



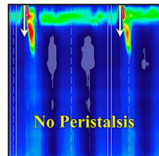
Preserved
Esophageal
Motility

→ 14 / 16 (87.5%)



Ineffective
Esophageal
Motility

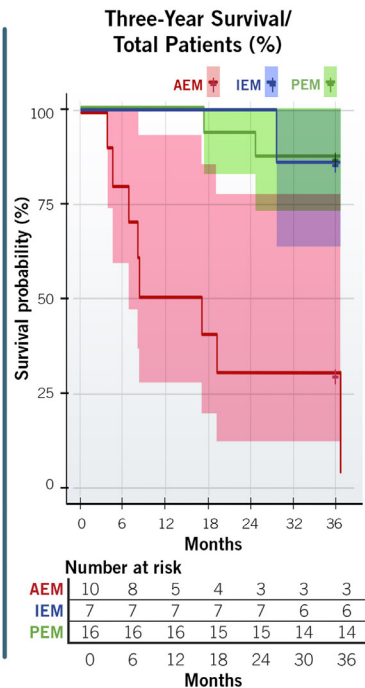
→ 6 / 7 (85.7%)



Absent
Esophageal
Motility

→ 2 / 10 (20%)

Three-Year Survival Rate



Lung transplant recipients with a CTD and esophageal aperistalsis before transplant have significantly lower 3-year survival.

Figure 1. Overview of retrospective study. A total of 33 patients met the inclusion criteria during the study period. High-resolution manometry was used to evaluate preoperative esophageal motility. Patients in the preserved esophageal motility (PEM) group and the ineffective motility (IEM) group had 87.5% and 85.7% 3-year survival, respectively. Conversely, 80% of patients in the absent esophageal motility (AEM) group died in the 3-year post-transplant period. Right-hand panel shows the 3-year Kaplan-Meier survival analysis of patients diagnosed with a connective tissue disorder who underwent lung transplant at our institution. Shaded areas represent 95% confidence intervals. The difference between the groups was significant.

IEM (n = 7), and PEM (n = 16) groups (Fig. 1). One patient in the PEM group met the manometric criteria for esophagogastric junction outflow obstruction (ie, median IRP > 15 mm Hg), but timed barium esophagography and esophagogastroduodenoscopy suggested normal LES relaxation and esophageal emptying. We therefore included this patient in the PEM group. The connective tissue diagnoses in each group are shown in Figure 2.

Post-transplant HRM studies were available in 29 patients (87.9%). In the AEM group, 8 of 10 patients underwent post-LTx HRM. All 8 patients had persistent aperistalsis after LTx. In the IEM group, 6 of 7 patients underwent post-LTx HRM. Of these, 5 of 6 (83.3%) demonstrated recovery of normal peristaltic vigor, whereas 1 of 6 patients (16.7%) had persistent ineffective motility. In the PEM group, 15 of 16 patients underwent post-LTx HRM. Of these, 1 of 15 (6.7%) had a decline in peristaltic vigor (ie, ineffective), but 14 of 15 patients (93.3%) had normal esophageal motility. None of the patients in either the PEM or the IEM group showed absent peristalsis after LTx.

Ambulatory-pH Studies

Of the 33 patients diagnosed with a systemic CTD-associated pulmonary disease, 30 (90.9%) had an available pre-transplant pH study, and 27 (81.8%) had an available post-transplant pH study (Table 2). Fourteen of 30 patients (46.7%) had an abnormal DeMeester score before LTx, and 13 of 27 patients (48.1%) had an abnormal DeMeester score after LTx. There was no significant difference in the median DeMeester score before or after LTx between the groups. The median (IQR) proximal acid exposure episodes in the AEM, IEM, and PEM group was 4 (0–7), 1 (0–7), and 0 (0–1), respectively.

Twenty-two of the 33 patients (66.7%) in the study had both pre- and post-transplant pH studies available. The PEM and AEM groups showed no significant changes in the median DeMeester score before and after LTx using a paired sample t-test (p = 0.06 and p = 0.25, respectively). However, the IEM group showed a significant increase in the median DeMeester score (p = 0.03) after transplant.

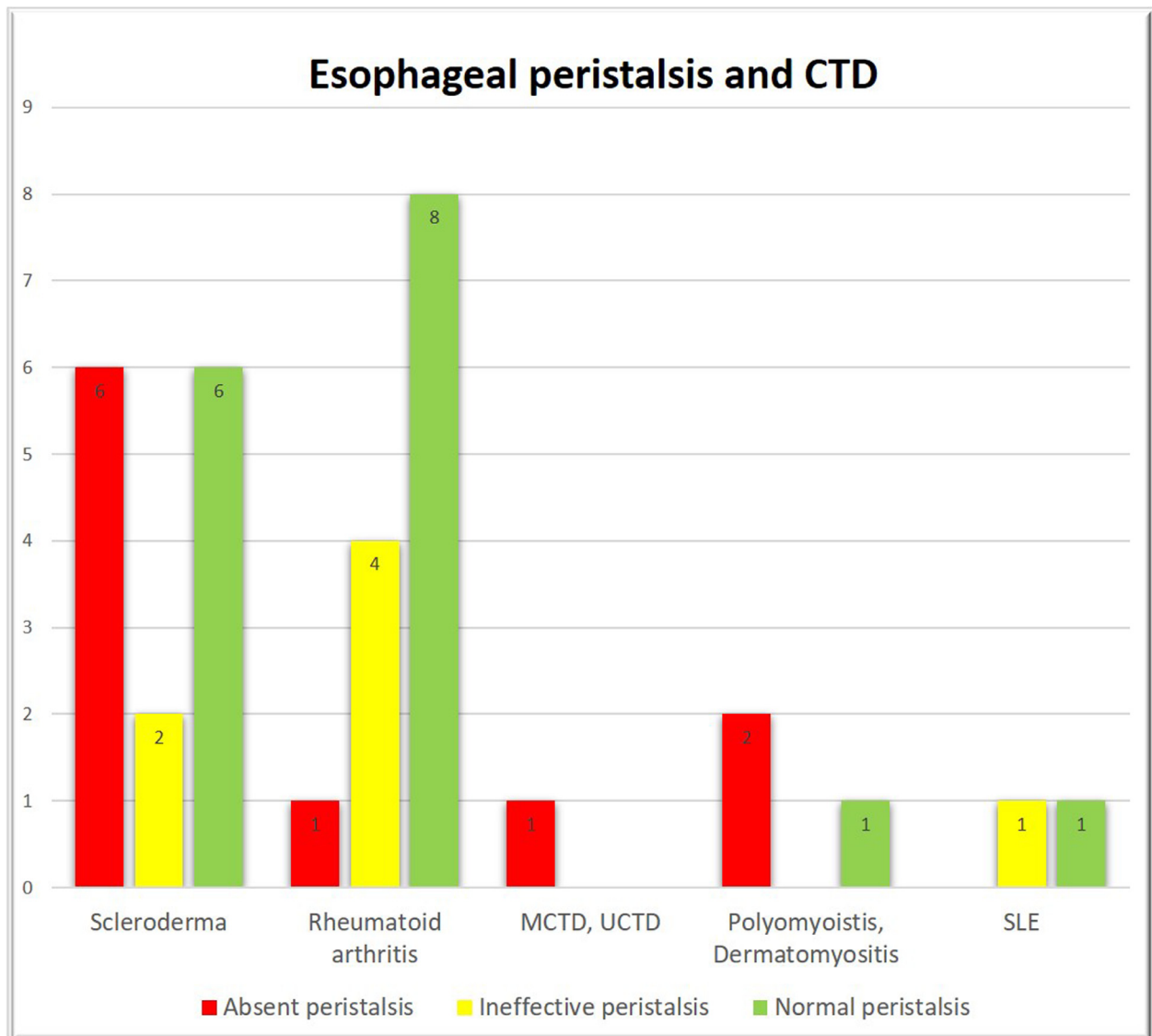


Figure 2. Esophageal motility before lung transplant grouped by connective tissue disorder diagnosis. CTD, connective tissue disorder; MCTD, mixed connective tissue disorder; UCTD, unverified connective tissue disorder; SLE, systemic lupus erythematosus.

Table 2. Preoperative 24-hour Ambulatory pH Results

Pre-LTx Esophageal Motility	Number of Available Studies/Number of Patients (n/n)	Median DeMeester Score	IQR	Median Number of Proximal Episodes	IQR
PEM	13/16	6.4	1.3–18.6	0	0–1
IEM	7/7	14.2	4.6–15	1	0–7
AEM	10/10	30.7	5.1–74.4	4	0–7

AEM, absent esophageal motility; IEM, ineffective esophageal motility; IQR, interquartile range; PEM, preserved esophageal motility.

Esophagogastroduodenoscopy

All patients in our cohort had pre-LTx upper endoscopic data. Endoscopic hiatal hernia (type I hiatal hernia greater than 2 cm) was noted in 1 of 16 patients (6.25%) in the PEM group, 1 of 7 patients (14.3%) in the IEM group, and 3 of 10 patients

(30%) in the AEM group. Barrett's esophagus was also infrequent: 1 of 10 patients (10%) in the AEM group and 3 of 16 (18.75%) in the PEM group. Two patients had Los Angeles grade A esophagitis; higher grades of esophagitis were not noted.

Survival Analysis

CTD vs non-CTD Groups

During the study period, 451 of 495 (91.1%) lung transplant recipients were alive at 1-year. In the non-CTD group, 423 of 461 (91.8%) patients and 339 of 461 (73.5%) patients were alive at 1 year and 3 years, respectively. In the CTD group, 28 of 33 (84.8%) and 22 of 33 (66.7%) were alive at 1 year and 3 years, respectively. The overall mean survival was 67.7 months in the non-CTD group and 60.3 months in the CTD group. Although the 1-year and 3-year survival in the CTD group was lower than that of the non-CTD group, the difference was not statistically significant ($p = 0.2$ and $p = 0.5$, respectively; Fig 3).

CTD Cohort with AEM vs PEM vs IEM

Patients with pretransplant PEM or IEM had 100% 1-year survival, which was significantly higher than 1-year survival in the AEM group (5/10, 50%; $p < 0.001$). The 3-year survival in the PEM group (14/16, 87.5%) and the IEM group (6/7, 85.7%) was also significantly higher than that of the AEM group (2/10, 20%; $p < 0.01$; Fig. 4). The overall mean survival in the PEM, IEM, and AEM group was 68.5, 83.1, and 21.7 months, respectively ($p < 0.001$).

Causes of death in the AEM group within 1 year were aspiration-related and chronic lung allograft dysfunction (CLAD; $n = 4$) and unknown causes (died at home; $n = 1$). An additional 3 deaths beyond the first year in the AEM group were due to CLAD from antibody-mediated rejection ($n = 2$) and

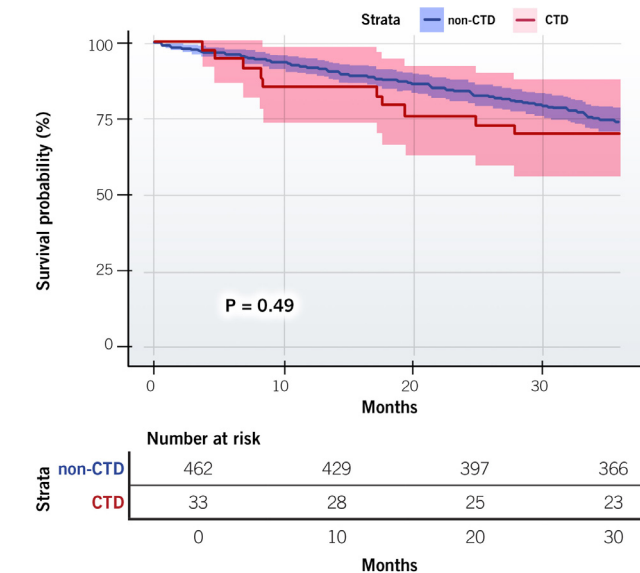


Figure 3. Kaplan-Meier analysis of survival after bilateral lung transplantation in patients with or without a connective tissue disorder (CTD). Shaded areas represent 95% confidence intervals. Patients diagnosed with a CTD had lower survival (albeit statistically insignificant) than those without a CTD diagnosis (1-year: 91.8% vs 84.8%, $p = 0.2$; 3-year: 73.5% vs 66.7%, $p = 0.5$).

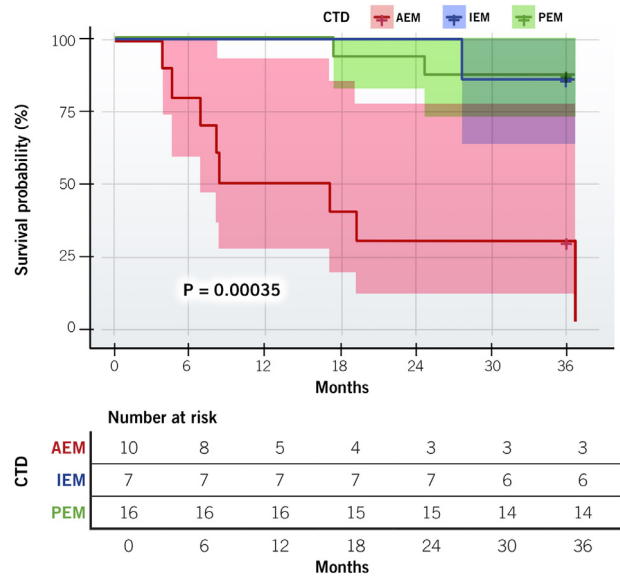


Figure 4. Kaplan-Meier analysis of survival after bilateral lung transplantation in patients with a connective tissue disorder (CTD) grouped by pretransplant esophageal motility. Shaded areas represent 95% confidence intervals. Patients with preserved esophageal motility (PEM) or ineffective esophageal motility (IEM) had 100% 1-year survival, which was significantly higher than 50% 1-year survival in the absent esophageal motility (AEM) group ($p < 0.001$). The 3-year survival in the PEM group (87.5%) and IEM group (85.7%) was also significantly higher than that of the AEM group (20%; $p < 0.01$).

renal failure after aortic dissection repair ($n = 1$). Causes of death in the PEM group were metastatic cancer ($n = 1$) and unknown (died at home; $n = 1$); in the IEM group, a cause of death was acute ischemic stroke ($n = 1$).

CLAD-free Survival

There were significant differences in the probability of CLAD-free survival among the PEM, IEM, and AEM groups (56.3%, 71.4%, and 40%, respectively; $p = 0.013$).

Twenty-four-hour pH Score

One- and 3-year survival of patients with an abnormal pre-LTx DeMeester score was lower (71.4% and 57.1%, respectively) than the 1- and 3-year survival of patients with a normal pre-LTx DeMeester score (87.5% and 81.3%, respectively), but the difference was not statistically significant ($p = 0.09$ and $p = 0.13$, respectively; Fig. 5).

CTD with AEM vs non-CTD (LAS Propensity Matched)

For each patient with a CTD and pre-LTx AEM, a propensity-matched (1:4) cohort was chosen from patients without a CTD. There were no differences in LAS between these 2 subgroups (Table 3).

LTx recipients with a CTD and AEM had significantly lower 1- and 3-year survival (50% and 20%, respectively) than the 1- and 3-year survival of the LAS-matched cohort without a CTD (92.5% and 65%, respectively; $p = 0.001$ and $p = 0.012$). The

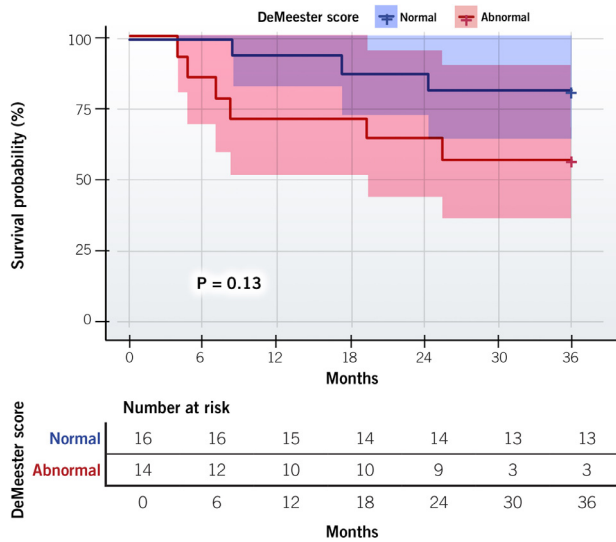


Figure 5. Kaplan-Meier analysis of survival after bilateral lung transplantation in patients with a connective tissue disorder grouped by pretransplant DeMeester score. Shaded areas represent 95% confidence intervals. Three-year survival in patients with an abnormal pretransplant DeMeester score was lower than 3-year survival in patients with a normal pretransplant DeMeester score (81.3% vs 57.1%), but the difference was not significant ($p = 0.13$).

Table 3. Baseline Characteristics in Propensity-Matched Sub-groups

Variable	Sub-group		Standardized Mean Difference	p value
	CTD and AEM	Non-CTD		
LAS	43.5 ± 6.1	43.5 ± 5.9	0.00055	0.999

AEM, absent esophageal motility; CTD, connective tissue disease; LAS, lung allocation score.

Data expressed as mean and standard deviation.

mean survival in the CTD group with pre-LTx AEM and the LAS-matched non-CTD cohort was 21.7 and 67.9 months, respectively (Fig. 6).

DISCUSSION

Patients diagnosed with a CTD experience dysfunction of multiple organ systems, including the pulmonary and gastrointestinal systems. A progressive decline in lung function can be an indication for LTx in a subset of these patients. The International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines recommend extra vigilance when considering these patients for LTx, as foregut dysfunction (eg, gastroesophageal reflux and esophageal dysmotility) may adversely affect LTx outcomes. In this study, we have presented outcomes of LTx performed at a single high-volume center, looking specifically at the relationship between LTx outcomes, esophageal motility, and gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients diagnosed with a CTD.

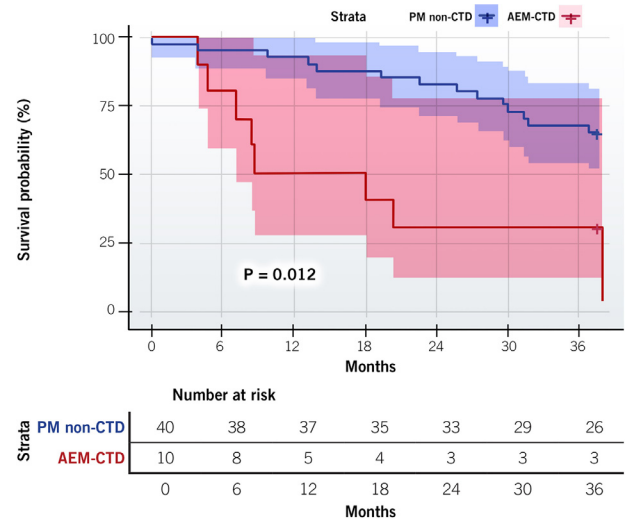


Figure 6. Kaplan-Meier analysis of survival after bilateral lung transplantation in patients with a connective tissue disorder (CTD) and absent esophageal motility (AEM) compared to lung allocation score propensity-matched (PM) patients without a CTD. Shaded areas represent 95% confidence intervals. The probability of 3-year survival in the PM non-CTD cohort and the CTD cohort with pretransplant AEM was 65% and 20%, respectively ($p = 0.012$).

Esophageal dysmotility has long been evident in patients diagnosed with a CTD. In 1964, Stevens et al.¹² used water-perfused manometry to demonstrate that esophageal aperistalsis was present in 33 of 62 patients (53.2%) with a CTD. In their study, 84.0% of patients (21/25) with scleroderma had esophageal aperistalsis, though aperistalsis was observed in patients with other CTDs as well (ie, rheumatoid arthritis, dermatomyositis, systemic lupus erythematosus). Interestingly, Stevens and colleagues¹² also noted that only 18 of the 33 patients with aperistalsis were symptomatic. In 2007, Gasper et al.¹³ showed that esophageal dysmotility is common among LTx recipients with a CTD—both with and without scleroderma. Using conventional manometry, they demonstrated that 13 of 16 patients (81.3%) had ineffective or absent esophageal peristalsis. In 2019, Laique et al.¹⁴ presented the clinical characteristics of patients with esophageal aperistalsis that was diagnosed using HRM. They showed that 169 of 207 patients (81.6%) had an underlying CTD, most commonly scleroderma (63.7%). Our study shows similar findings. Among patients with a CTD undergoing LTx, aperistalsis was most commonly noted in patients diagnosed with scleroderma. In 1998, Lock et al.¹⁵ reported a significant association between esophageal dysmotility and reduced lung volume in patients diagnosed with SSc.

Masuda et al.¹⁶ reported that esophageal dysmotility is common in patients undergoing LTx (59/107; 55.1%), though the degree of severity differed between patients with obstructive lung disease and those with restrictive lung disease. In their study, an improvement in peristalsis was noted in the majority of patients after LTx, and they attributed this to restoration of

pulmonary physiology. Similarly, in the current study, esophageal motility improved in most patients in the IEM group (6/7; 85.7%); however, no recovery of peristaltic vigor was noted in patients with AEM before LTx. To our knowledge, we are the first to report this finding. In another study, Masuda et al.⁸ also reported outcomes of patients with preoperative aperistalsis. They found that a subset of patients recovered peristalsis after lung transplant, and these patients had good outcomes that were comparable to those of recipients without preoperative aperistalsis, whereas patients who did not recover peristalsis after transplant had poor outcomes. Similarly, Giulini et al.⁹ showed that a subset of patients with aperistalsis who underwent LTx for obstructive lung disease, as opposed to restrictive lung disease, had improved esophageal peristalsis. The present paper is a continued effort by our group to further understand the outcomes of patients with esophageal aperistalsis before LTx. We suspect that in certain patients diagnosed with a CTD, esophageal motility can be affected not only by the underlying pathophysiology of end-stage lung disease but also by the CTD itself. In patients with an aperistaltic esophagus, the underlying effect on esophageal motility from the CTD is likely predominant and not reversed when pulmonary physiology is restored after LTx. It is possible that in patients with a CTD and ineffective motility, the decline in motility is due to pulmonary dysfunction rather than a direct effect of the CTD on the esophagus. Further studies specifically addressing this issue are needed.

Improvement of esophageal motility is important, especially if GERD is present after LTx. Young et al.¹⁷ reported that the incidence of pathological gastroesophageal reflux was higher after LTx than before LTx (65.2% vs 34.8%). However, in the current study, we found a similar prevalence of GERD before (46.7%) and after (48.1%) LTx. Other studies have found that GERD is more frequently associated with restrictive lung disease (CTDs often present in tandem with restrictive lung disease) than with obstructive lung disease.^{18,19} The high pre-LTx prevalence of GERD in our cohort (46.7%) is similar to numbers reported in other studies.¹⁸

Several studies have reported survival data in LTx recipients diagnosed with SSc. In a 2013 systematic review, Khan et al.³ reported that the 1-year posttransplant survival in these patients varied between 59% and 93.4% at different LTx centers. Recently, Miele et al.²⁰ reported in a large single-center study that patients with SSc and severe esophageal dysmotility had comparable survival to lung transplant recipients without SSc. They reported that 17% of their patients with SSc had aperistalsis. Pradère et al.²¹ also showed that scleroderma *per se* should not be considered a contraindication to lung transplant candidacy based on comparable post-LTx survival. However, their analysis lacked detailed data on the upper gastrointestinal tract function (due to the dissimilarities in data collection and selection criteria between different centers), so they did not report an association between esophageal dysmotility and survival of patients with SSc. Crespo et al.²² reported that LTx recipients with SSc and those with idiopathic

pulmonary fibrosis had similar survival (80.6% vs 78.8%). Our cohort of patients with a CTD had slightly lower post-LTx survival at 1 and 3 years than patients without a CTD; however, the difference was not significant. This is the first study to dig deeper to examine the effect of pre-LTx esophageal motility on outcomes of LTx recipients with a CTD. We found that patients with AEM had significantly lower 1- and 3-year survival than patients in the PEM and IEM groups. No difference was noted between the PEM and IEM groups. Patients in the AEM group had a slightly higher LAS than those in the PEM or IEM group, but the difference was not significant and probably does not account for significant differences in survival between the groups.

To further study the effect of esophageal aperistalsis in CTD patients, we proceeded with a propensity-matched analysis of outcomes in patients without a CTD, but with a similar LAS. Survival was significantly lower in recipients with a CTD and AEM, implying that these patients likely represent a unique subgroup with extremely poor outcomes.

LIMITATIONS

This study has limitations. Most importantly, it was a retrospective single-center cohort study. This limitation could be overcome with a multicenter study. In addition, the small sample size of the subgroups did not allow further statistical tests to show a more comprehensive set of data. Finally, as we focused mainly on survival data, the details of rehabilitation, length of stay, readmission, etc. were not collected in this study.

CONCLUSION

Although CTDs are not necessarily a contraindication to LTx, patients who have both a CTD and pre-LTx esophageal aperistalsis had significantly worse 3-year survival than patients with ineffective or normal esophageal motility. None of the patients with pre-LTx AEM recovered esophageal peristalsis after transplantation, indicating an underlying primary gastrointestinal pathology in this group. This suggests that pre-LTx esophageal aperistalsis may have an even more prominent impact on survival of patients with a CTD, and CTDs must therefore be taken into serious consideration at the time of LTx selection.

Acknowledgments

The authors thank Kristine Nally for editorial assistance and Marco Marchionni for medical illustrations.

REFERENCES

1. Grutters JC, Lammers J-WJ: *Connective tissue diseases*. In: Spiro SG, Silvestri GA, Agustí A, eds. *Clinical Respiratory Medicine*, 4th ed., Amsterdam: Elsevier, 2012, pp 653–666
2. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T: Scleroderma. *N Engl J Med* 360:1989–2003, 2009

3. Khan IY, Singer LG, de Perrot M, et al: Survival after lung transplantation in systemic sclerosis. A systematic review. *Respir Med* 107:2081–2087, 2013
4. Weill D, Benden C, Corris PA, et al: A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the pulmonary transplantation council of the international society for heart and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 34:1–15, 2015
5. Chan EY, Goodarzi A, Sinha N, et al: Long-term survival in bilateral lung transplantation for scleroderma-related lung disease. *Ann Thorac Surg* 105:893–900, 2018
6. Saggari R, Khanna D, Furst DE, et al: Systemic sclerosis and bilateral lung transplantation: A single centre experience. *Eur Respir J* 36:893–900, 2010
7. Lyu D, Chan KM: Lung transplantation in connective tissue disease-associated interstitial lung disease (ctd-ild). *Curr Pulmonol Rep* 7:160–168, 2018
8. Masuda T, Mittal SK, Csucska M, et al: Esophageal aperistalsis and lung transplant: Recovery of peristalsis after transplant is associated with improved long-term outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 160:1613–1626, 2020
9. Giulini L, Mittal SK, Masuda T, et al: Factors associated with esophageal motility improvement after bilateral lung transplant in patients with an aperistaltic esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021. Online ahead of print
10. Panchabhai TS, Abdelrazek HA, Bremner RM: Lung transplant in patients with connective tissue diseases. *Clin Chest Med* 40:637–654, 2019
11. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al: The chicao classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 27:160–174, 2015
12. Stevens MB, Hookman P, Siegel CI, et al: Aperistalsis of the esophagus in patients with connective-tissue disorders and raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 270:1218–1222, 1964
13. Gasper WJ, Sweet MP, Golden JA, et al: Lung transplantation in patients with connective tissue disorders and esophageal dysmotility. *Dis Esophagus* 21:650–655, 2008
14. Laique SN, Gabbard S: Clinical characteristics and associated diseases seen in patients diagnosed with 'absent contractility' on high-resolution esophageal manometry per the chicao classification 3.0 criteria: 443. *Am J Gastroenterol* 111:S200, 2016
15. Lock G, Pfeifer M, Straub RH, et al: Association of esophageal dysfunction and pulmonary function impairment in systemic sclerosis. *Am J Gastroenterol* 93:341–345, 1998
16. Masuda T, Mittal SK, Kovács B, et al: Foregut function before and after lung transplant. *J Thorac Cardiovasc Surg* 158:619–629, 2019
17. Young LR, Hadjiliadis D, Davis RD, et al: Lung transplantation exacerbates gastroesophageal reflux disease. *Chest* 124:1689–1693, 2003
18. D'Ovidio F, Singer LG, Hadjiliadis D, et al: Prevalence of gastroesophageal reflux in end-stage lung disease candidates for lung transplant. *Ann Thorac Surg* 80:1254–1260, 2005
19. Sweet MP, Herbella FA, Leard L, et al: The prevalence of distal and proximal gastroesophageal reflux in patients awaiting lung transplantation. *Ann Surg* 244:491–497, 2006
20. Miele CH, Schwab K, Saggari R, et al: Lung transplant outcomes in systemic sclerosis with significant esophageal dysfunction. A comprehensive single-center experience. *Ann Am Thorac Soc* 13:793–802, 2016
21. Pradère P, Tudorache I, Magnusson J, et al: Lung transplantation for scleroderma lung disease: An international, multicenter, observational cohort study. *J Heart Lung Transplant* 37:903–911, 2018
22. Crespo MM, Bermudez CA, Dew MA, et al: Lung transplant in patients with scleroderma compared with pulmonary fibrosis. Short- and long-term outcomes. *Ann Am Thorac Soc* 13:784–792, 2016