

Ph. D. ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**A PANCREASFUNCTIO MEGŐRZÉSÉNEK ÉS HELYREÁLLÍTÁSÁNAK
SEBÉSZI LEHETŐSÉGEI**

Dr. Kelemen Dezső

**Alprogram megnevezése: Sebészeti beavatkozások
kísérletes és klinikai vizsgálata**

Alprogramvezető: Prof. Dr. Bellyei Árpád

Pécsi Orvostudományi Egyetem, 1999.

Értekezésem egy klinikai és egy kísérletes részből áll, melyek tartalmi szempontból összefüggnek egymással. Az első részben a pancreasfunctio megőrzésének lehetőségeit taglalom chronicus pancreatitis sebészi kezelése során. Olyan új típusú műtéteket ismertetek és hasonlítok össze, melyek a panaszok hatásos orvoslása mellett a pancreas exocrin és endocrin működését nem, vagy csak kis mértékben rontják. A második rész a károsodott endocrin functio sebészi helyreállításának új módszeréről szól, mely lehetőséget nyújt pancreas transplantatiót követően az exocrin működés noninvasiv monitorozására és ezáltal az acut rejectio korai felismerésére, a graft-vesztés csökkentésére.

A chronicus pancreatitis sebészi kezelésének új lehetőségei és azok összehasonlító vizsgálata.

I. BEVEZETÉS

A chronicus pancreatitis kb. 30%-ában a gyulladás a pancreas-fej megnagyobbodásához vezet. Ezen gyulladással teremtődnek a macroscopos és microscopos elváltozásai típusosak. Klinikailag a fő tünet a felhási fájdalom, de emellett ún. compressió syndroma is kifejlődhet a pancreas-fej megnagyobbodása miatt, vagyis a ductus choledochus, Wirsungianus és a duodenum stenosisa, valamint a vena portae compressiója. Korábban a chronicus pancreatitis ezen formájának sebészi kezelése a hagyományos Whipple műtét /partialis pancreatoduodenectomia/, vagy pedig a subtotalis pancreatectomia, az ún. Child műtét volt. Az előbbi beavatkozás magába foglalja a gyomor 2/3-os resectióját, a duodenum teljes és a choledochus distalis, valamint a jejunum kezdeti szakaszának eltávolítását. Ezt a műtétet eredetileg a pancreas-fej malignus folyamatainak sebészi kezelésére dolgozták ki, a chronicus pancreatitisnél azonban szükségtelen ilyen kiterjesztett beavatkozással megnövelni a műtét kockázatát, a postoperatív mortalitást és morbiditást, ugyanakkor az életminőség is rosszabb. A Child műtétnél feláldozzuk a pancreas csaknem teljes exocrin és endocrin állományát, miközben csak a feji szakasz beteg. Tehát egyik műtét sem megfelelő módszer a pancreas-feji gyulladással elváltozások kezelésére, hiszen benignus kórformáról lévén szó elég csupán a panaszokért felelős proximális részt kezelni. Ezen felismerés vezetett egy új terápiás koncepcióhoz, a szervmegtartó műtétek kidolgozásához.

Az első törekvés a pylorus megtartása volt, melyet Watson alkalmazott egy betegén 1942-ben. Ő azzal érvelt, hogy a gyomor és a pylorus megőrzése előnyös az emésztésben és csökkenti a postoperatív jejunális fekélyt valamint a dumping syndroma kialakulását. 1978-ban Traverso és Longmire népszerűsítették ezt a műtétet, a pylorus-megtartásos /preservatív/ pancreatoduodenectomiát /PPPD/ és ettől kezdve sebészi standarddá vált a chronicus pancreatitis kezelésében. Hazánkban Flautner módosította a műtétet azzal, hogy a pancreas distalis részét Neoprennel feltöltötte és így feleslegessé vált a pancreatojejunostomia elkészítése. A későbbiekben ezt a technikát egy újabb követte, a gyomorba ültette a pancreas bal oldalát. Szintén úttörő munkásságot fejtett ki Beger, aki kidolgozta a duodenum-megtartásos pancreas-fej resectiót, mely során a fejet subtotalisan resekálja és a duodenum teljes egészében megmarad. Kiemeli, hogy a nyombél fontos szerepet játszik az emésztési folyamatok regulációjában, az enteroinsularis tengely működésében, a gastrointestinalis hormonok /pl. CCK/ felszabadulásában, a gyomor és a vékonybél-tractus motilitásának szabályozásában, a calcium és a vas felszívódásában, ezért annak megőrzése előnyös. A Beger műtétéhez hasonló az ún. Frey műtét, a pancreas-fej localis resectiója longitudinális pancreatojejunostomiával. Flautner kifejlesztette a duodenum-megtartásos pancreas-fej eltávolítást pancreatogastrotomiával, Oláh pedig a Beger műtétet módosította azzal, hogy a pancreas bal oldalát a gyomorba ültette, a pancreas-fej maradékához pedig Roux kacsot szájaztat. Sápy szintén pancreatogastrotomiát alkalmaz, a pancreas-fejből meghagyott keskeny peremet pedig elvarrja. Hanyu kevesebb, mint 10 cm-t áldoz fel a duodenumból az általa alkalmazott pancreas-fej resectio során és a passage útját duodeno-duodenostomiával állítja helyre. Takada Flautner módszeréhez hasonlóan teljes pancreas-fej eltávolítást végez, majd a pancreas bal oldalát a duodenumba ülteti be. Tehát látható, hogy több műtét típus is

rendelkezésünkre áll a sebészi kezelésben. Mindazonáltal összehasonlító vizsgálatról szóló tanulmánnyal csak szórványosan lehet találkozni az irodalomban.

II. CÉLKITŰZÉSEK

1991 május 30. és 1998 augusztus 31. között 32 Beger, 13 Frey műtétet és 21 PPPD-t végeztünk a Pécsi Orvostudományi Egyetem I. Sebészeti Klinikáján chronicus pancreatitisnek a pancreas-fej megnagyobbodásával járó kórformájában. Szándékunk volt a kezdettől fogva, hogy összehasonlítsuk az említett műtét típusokat, melyek a világirodalmi és a hazai gyakorlat szerint egyaránt alkalmasak a chronicus pancreatitis fejmelegnagyobbodással járó eseteinek kezelésére.

Az értekezésben a PPPD-val, Beger és Frey műtéttel szerzett tapasztalatainkról számolunk be. Mindhárom műtét egyidejű összehasonlító vizsgálatával sem a hazai, sem a világirodalomban nem találkoztunk. Részletezzük betegeink praepoperatív tüneteit, adatait, a műtét speciális vonatkozásait, a postoperatív körlefelet, morbiditást, reoperációt és mortalitást is. Késői utánvizsgálat során kérdőíveket küldtünk ki, ami az életminőséget vizsgálta a Gastrointestinal Quality of Life Index /GIQLI/ kiszámításával. Ez 36 kérdést tartalmaz, mely igyekszik a tápcsatorna valamennyi szervére vonatkozóan adatokat nyerni. Ezek közül kiválasztottunk 6 kérdést, melyről úgy gondoltuk, hogy a chronicus pancreatitisben szenvedő és műtéten átesett betegek állapotára nézve specifikus. Laboratóriumi vizsgálat is történt /serum amylase, vércukor, ALP, serum bilirubin, GGT, GOT, GPT, LDH/, valamint kiegészítő kérdéseket is feltettünk a testsúly alakulásáról, az analgeticum igényről, az alkoholfogyasztásról, diétáról és enzympótló szedéséről. Mindhárom csoportból 10-10 beteget berendeltünk Lipiodol próbára, mely során a próbaételbe lipiodolt adtunk és ezután a gyűjtött vizeletben jodid-selectiv electroddal megmértük a lipase-hatás következtében felszabadult és felszívódott jód mennyiségét. Ebből következtetni tudtunk az exocrin funkcióra indirekt módon. A műtétek leírása, a világirodalmi és saját adataink részletezése után összehasonlítjuk eredményeinket. Végül összefoglaljuk tapasztalatainkat és következtetéseinket. A fontosabb szempontoknál statisztikai számításokat is végeztünk Chi négyzet és Kruskal Wallis próbával. Külön fejezetben foglalkozunk az egyrétegű biliodigestiv anastomosisokkal. Ez a technikát még napjainkban sem alkalmazzák mindenhol rutinszerűen, ezért tartottuk érdemesnek eredményeinkről beszámolni.

III. BETEGANYAG ÉS MÓDSZER

1991 május 30. és 1998. augusztus 31. között 32 Beger, 13 Frey műtétet és 21 PPPD-t végeztünk a Pécsi Orvostudományi Egyetem I. Sebészeti Klinikáján chronicus pancreatitisnek a pancreas-fej megnagyobbodásával járó kórformájában.

A nem szerinti eloszlás, a kor és az etiologia jellemző mindhárom csoportban chronicus pancreatitisre. A klinikai tünetek közül a fájdalom a leggyakoribb, de majd minden második beteg fogyásról is beszámolt. A cholestasis és a portalis hypertensio legnagyobb arányban a Frey műtét előtt szerepelt, de itt a leghosszabb a panaszok kezdetétől a műtétig eltelt idő is. Tehát a gyulladással járó folyamat talán ezeknél a betegeknél a legrégebben fennálló és legelőrehaladottabb, ami a környező képleteket /ductus choledochus és vena portae/ is jobban érinti. Duodenum stenosis és tumorgyanút legtöbbször a PPPD előtt észleltük. Csak 3 eset

volt, amikor Beger műtétet terveztünk, de az intramuralis duodenum stenosis miatt végül PPPD történt. Bár a Beger és Frey műtét előtt is fennállt a tumor gyanúja bizonyos százalékban, ezt azonban a CT vizsgálat vetette fel, viszont az anamnesis és az intraoperatív lelet nem erősítette meg, ezért az eredeti tervnek megfelelően ilyenkor duodenum-megtartásos resectiót végeztünk. Természetesen minden alkalommal történt intraoperatív fagyasztásos szövettani vizsgálat, mely - 1 esetet leszámítva, amikor carcinomát igazolt és PPPD történt - chronicus pancreatitist véleményezett. Az utóbbi eset persze kimaradt a jelen tanulmányból. Amikor nemcsak a CT, de a praeoperatív adatok és a műteti lelet is tumort valószínűsített, akkor a duodenum-megtartásos pancreas-fej resectio nem jöhetett szóba és helyette PPPD-t végeztünk /3 eset/. 1 betegünknel - akinél Beger műtétet terveztünk - ugyancsak PPPD-re kényszerültünk, mivel az anamnesisben szereplő choledochoduodenostomia beszűkült és cholestasist okozott, így annak lebontása elkerülhetetlen volt. Az ismétlődő acut pancreatitisés shubok jellegzetesen előfordultak valamennyi műtét előtt, GI vérzés és belső pancreasfistula azonban csak 1-1 esetben volt PPPD, ill. Beger műtét előtt. Az adatokból kitűnik, hogy a pancreason vagy a környezetében végzett megelőző műtétek gyakoriak voltak mindhárom csoportban és ezek a beavatkozásainkat megnehezítették.

Egyrétegu biliodigestiv anastomosist a Pécsi Orvostudományi Egyetem I. Sebészeti Klinikáján 153 betegnél végeztünk 1993 január 1. és 1998 augusztus 31. között. Ebből 96 férfi és 57 nő volt, átlagos életkoruk 58 év. 96 esetben tumor miatt történt a beavatkozás, 46-szor chronicus pancreatitis, 11 esetben pedig egyéb benignus betegség miatt. 153 betegből 118-nál cholestasis volt a műtét előtt. A beavatkozások során a biliodigestiv anastomosis elkészítésén kívül 59 pancreatoduodenectomia, 32 GEA, 11 pancreas decompressió műtét, 4 Frey műtét, 2 gyomor-resectio, 2 vastagbél resectio, 2 duodenojejunostomia, 2 oncotomia, 1 splenectomia, 1 jejunostomia, 1 arteria mesenterica superior interpositio is történt. 101 hepatico- vagy choledochojejunostomiát, 51 cholecystojejunostomiát és 1 hepatojejunostomiát végeztünk. Az anastomosisok 88,2 %-a tova futó varrattal készült. Vizsgáltuk a műtét utáni körlefolyást, szövödményeket és mortalitást is.

IV. EREDMÉNYEK

A Beger műtét szignifikánsan hosszabb volt, mint a másik két beavatkozás, ezt a műtét speciális volta magyarázza. A műteti végény hasonló volt a három csoportban statisztikailag is. A postoperatív ápolási idő legrövidebb volt a Frey műtétet követően, majd a Beger, végül a PPPD után. Ezen különbségek szignifikánsak voltak. Az intenzív osztályon töltött idő tekintetében a Beger és Frey műtött csoport adatai szignifikánsan jobbak a PPPD-hoz viszonyítva. Az operatív és a késői halálozásban nincs különbség a műtétek között. Míg a korai szövödményeknél szignifikáns eltérést észleltünk, ha összevetettük a PPPD-t akár a Frey, akár a Beger műtéttel, addig a késői complicatióknál és a reoperációnál nincs eltérés köztük. A Beger és a Frey műtét utáni nyomonkövetési időben szignifikáns eltérés volt. Ha a késői eredményeket nézzük, akkor a fájdalommentesség, a hízás tekintetében nincs statisztikai különbség, de a cukorbetegség előfordulása szignifikánsan gyakoribb PPPD, mint Beger műtét után. A GIQLI, valamint a kiemelt 6 szempont terén nincs különbség statisztikailag, kivéve a kondíciót, mely a legkedvezőbb a Beger műtét után és ez a PPPD-val összevetve szignifikáns eltérést ad. A diéta tartása, az alkohol és az enzim-készítmények fogyasztása hasonló az egyes csoportokban. A Lipidol próba során az átlagértékek mind a normál tartományban /2,2 mgEq/24óra felett/ voltak a három csoportban.

A biliodigestiv anastomosisokkal foglalkozó fejezetben a sebészi szövödmények közül kiemelve az epe-fistulát, annak gyakorisága 3,9%-nak bizonyult. Cholestasis esetén végzett műtét után a sipoly előfordulási aránya 3,4%, míg ha nem volt epeúttágulat, akkor ez a szám 5,7%. Valamennyi fistula konzervatív kezelésre gyógyult. A cholestasis minden esetben javult, az icterus megmaradt azonban egy betegnél, akinél máj-parenchyma károsodás állt ennek hátterében. Egy betegnél a tumor recidiva miatt visszatért az icterus és újabb desicterizáló műtetre volt szükség.

V. KÖVETKEZTETÉSEK

Megállapíthatjuk, hogy mindhárom műtéttel magas százalékban tudunk elérni teljes fájdalommentességet /a beteg egyáltalán nem szed analgeticumot/ annak ellenére, hogy a bevállás alapján minimum 1/3 az alkoholfogyasztók aránya /a tapasztalat szerint ez az érték magasabb a valóságban/. A késői eredmények jobbak lennének, ha a betegek nem fogyasztanának alkoholt a műtét után. Erre utalnak az irodalmi adatok is. Az életminőségi index /GIQLI/ a késői utánvizsgálat során a maximális 144-ből 100 pont körülinek bizonyult mindhárom csoportban. A duodenum-megtartásos resectiókkal elért kedvezőbb eredményeket a következőképpen lehet magyarázni. A fájdalom és a compressió syndroma nemcsak a pancreas-fej extirpációjával /PPPD/, de a subtotalis resectióval /Beger és Frey műtét/ is megszüntethető. Tehát elég csak a panaszokat okozó rész eltávolítása. Ezáltal az exocrin és endocrin kapacitás csak a szükséges mértékben érintett és a környező képletek is megőrződnek, melyek közül legfontosabb a duodenum. Az anatómiai viszonyokat kevésbé változtatjuk meg, ez kisebb műteti megterheléssel is jár és így érthetőek a kedvező postoperatív eredmények. Ezt támasztják alá a világirodalmi adatok is. Mindezek alapján az esetek zömében alternatívát jelent a Beger vagy a Frey műtét a PPPD-val szemben. Néha azonban a PPPD az egyedül választható módszer, amikor pl. a duodenum stenosis nem oldható meg másként, amikor a prae- és intraoperatív leletek alapján a tumor valószínűbb, vagy ha a Beger műtét alatti fagyasztásos histológia carcinomát igazol, ill. ha megelőző műtét miatt technikailag a PPPD jön szóba.

A Beger és a Frey műtét anyagunkban hasonlóan jó eredményt adott, elvi alapon azonban jobbnak tartjuk az előbbi. A Beger műtét során a pancreas-fejet - azáltal, hogy a pancreast a nyaknál átvágjuk - tökéletesebben tudjuk resekálni, mert az a bal kezünkben tartva előemelhető és kiroválható. A cholestasissal járó esetekben a ductus choledochus praestenoticus megnyitása és a környező hegyszövet kimetszése is sikeresebb, amit az is bizonyít, hogy visszatérő epepangás a Beger műtét után nem volt, ellenben Frey műtét után igen. A portalis hypertensio megszüntetésének fontos mozzanata Beger műtétnél az, hogy a vena portae felett átvágjuk a pancreas-nyakat és ezáltal az felszabadul a compressio alól. Frey műtétnél ez nem történik meg. Ha a ductus Wirsungianus distalisán el lenne záródva, akkor a Beger műtétet is lehet úgy módosítani, hogy a bal oldali anastomosist longitudinálisan készítjük a vezeték felhasítását követően. A tervezett Beger műtétől csak akkor állunk el, ha a portalis hypertensio és/vagy a fibrosis miatt a pancreas-nyak és a vena portae közt nem tudunk felpreparálni a vérzés és/vagy a hegesedés miatt. Ugyancsak a Frey műtétet választottuk, ha a beteg műteti teherbíró képessége alacsony volt és az anaesthesiologus javaslatára a rövidebb műtét mellett döntöttünk.

Tehát a chronicus pancreatitisnek a pancreas-fej megnagyobbodásával járó és a sebész számára talán a legnagyobb kihívást jelentő kórfelműködés három beavatkozás jön szóba: a Beger és a Frey műtét, ill. a PPPD. Mindegyikkel jók a tapasztalataink, azonban a kedvezőbb korai és késői eredmények miatt - hacsak a fentebb részletezett szituációk nem állnak fenn - a

duodenum-megtartásos pancreas-fej resectio tűnik előnyösebbnek a pylorus-megtartásos pancreatoduodenectomiával szemben.

Biliodigestiv anastomosisokkal szerzett tapasztalatainkat összefoglalva megállapíthatjuk, hogy egyrétegű varratsor után alacsony százalékban/3,9%/ észleltünk epe-fistula kialakulását. Ezek konzervatív kezelésre meggyógyultak, halálozás emiatt nem volt. A műtét után a cholestasis minden esetben lényegesen csökkent. Mindezek alapján a módszert ajánljuk mind önállóan, mind pedig egyéb beavatkozás részeként. Tág epeút esetén a tovaftató varratot részesítjük előnyben, mivel gyors és fonaltakarékos. Normál epeútnál is alkalmazható, de a csomós, vagy csomós+tovaftató varrat szerintünk pontosabb adaptációt tesz lehetővé és ezért megbízhatóbb módszernek gondoljuk.

Kísérletes pancreas transplantatio új módszerének analysise.

I. BEVEZETÉS

A diabetes mellitus egyike a legelterjedtebb betegségeknek a fejlett országokban. Az utóbbi évtizedek igazolták, hogy a beteg számára a normoglykaemiás és az insulin-mentes állapot létrehozásának egyetlen lehetősége a pancreas transplantatio. Az elsőt a világon Kelly és Lillehei végezte 1966-ban. Azóta az egyre javuló eredmények következtében a transplantatiók száma exponenciálisan nő és 1995 májusáig közel 7000 műtét történt. A növekvő tapasztalat, az egyre újabb immunosuppressív szerek kidolgozása fokozatosan javítja az eredményeket.

Hazánkban az első szimultán pancreas-veseátültetést Kalmár hajtotta végre sikerral a Pécsi Orvostudományi Egyetem I. Sebészeti Klinikáján 1998-ban. Bár a klinikai szigetsejt transplantatio ma még nem számít rutin gyakorlatnak, ezen a területen Farkas ért el nemzetközi mércével is jelentős eredményeket. Az ún. immunizációs kapszulák alkalmazásával hazánkban Horányi rendelkezik kísérletes és klinikai tapasztalatokkal. A hasnyálmirigy átültetés műtéttechnikai problémáival és sebészeti anatómiai vonatkozásaival Bornemisza és Mikó foglalkozott állatkísérletekben. A kísérletes pancreas transplantatio kutatása terén Flautner és munkacsoportja rendelkezik komoly eredményekkel. Átültetésre izolált pancreato-duodenalis graftot vizsgáltak scintigraphiával és angiographiával. A két módszer alkalmasnak bizonyult a graft functionalis és keringési viszonyainak meghatározására. Ugyanez a munkacsoport secretiós vizsgálatok alapján rámutatott arra, hogy a transplantatióra előkészített pancreas-farok keringése és ezáltal működése javítható A-V fistula képzésével. Továbbá kidolgoztak egy egyszerű modellt, melyben a preservált pancreas életképessége megítélhető az *in vitro* amylase felszabadulás alapján.

Bár a pancreas transplantatio számos centrumban rutin eljárásnak számít, az acut rejectio korai diagnosztizálása még napjainkban is problémát jelent. Ugyanakkor annak időben elkezdett kezelése kiemelkedő fontosságú a graft-működés romlásának megelőzésében. A legelterjedtebb húgyhólyag drainage segítségével mérhető a vizeletben az amylase-szint és ebből következtethetünk a pancreas működésére, ennek a technikának azonban számos szövődménye lehet, mint pl. haemorrhagiás cystitis, reflux pancreatitis, urethritis, acidosis. Ezen complicatiók miatt újabban reneszánszát éli a sokkal physiologiasabb enterális drainage módszere részben a húgyhólyag drainage conversiójára, részben pedig primaer beavatkozásra. Ennek viszont az a hátránya, hogy nem detektálható a pancreas-nedv termelődése, mivel az a vékonybélbe jut. A szimultán transplantált vese működésének vizsgálata segíthet ilyenkor a pancreas rejectio felismerésében, de ez elmarad, ha önmagában ültetjük át a pancreast vagy megelőző vese-transplantatiót követően /nem egy donorból származnak a szervek/, ill. discordans rejectio esetén, amikor a pancreasgraft kilökődési reakciója izolált. Ezen esetekben a pancreas biopsiájával lehet a kilökődést diagnosztizálni, ez azonban invazív módszer és magában rejt bizonyos szövődményeket /fistula, vérzés, infectio/. Felmerül tehát az igény egy egyszerű, korai és érzékeny módszerre, azonban számos ígéretes serologiai markerről és radiologiai eljárásról kiderült, hogy nem alkalmas az acut rejectio korai felismerésére. Mivel heveny kilökődésnél a graft endocrin functio-zavarát megelőzi az exocrin működés csökkenése, ezért a rejectio korai diagnosztizálása érdekében kézenfekvő - akárcsak a húgyhólyag drainage esetén a vizelet amylase monitorozásának elve - a külső elválasztás vizsgálata /pl. amylase-tartalom meghatározása és cytologia/ valamilyen egyszerű, pontos és noninvazív módszerrel.

II. CÉLKITŰZÉSEK ÉS MÓDSZER

Felújítottuk és módosítottuk a gyomor drainage technikáját, hogy lehetőség nyíljon noninvasív úton monitorozni a pancreas exocrin működését a gyomorba ültetett duodenopancreaticus graftból nyert nedv volumenének, amylase-tartalmának és pH-jának meghatározásával. A secretin stimulusra adott secretiós választ is vizsgálni kívántuk, mivel a basalis secretio mennyisége nem jelentős. Mindezek alapján megítélhetőnek véltük a pancreas exocrin funkciójának kapacitását, melynek csökkenése acut rejectióra utalhat.

A műtéteket a Pécsi Orvostudományi Egyetem Kísérletes Sebészeti Intézetében végeztük intratrachealis narcosisban steril körülmények között kócsok kutyákon. A donor pancreast 1 liter 4 C fokos Euro-Collins preservatív oldattal perfundáltuk in situ. Ezután eltávolítottuk és jégen tartottuk a beültetésig a grafit, mely tartalmazta az egész pancreast /kivéve a processus uncinatus kis részét, mely ischaemiás lett volna az arteria pancreaticoduodenalis inferior lekötése miatt/, a duodenumnak a pancreas-fej melletti szakaszát, a truncus coeliacus aorta-folttal és a vena portaet. A diabetes kiváltására a recipiens állatban pancreatectomiát végeztünk. Ezután a pancreatoduodenalis grafit aorta-foltját end-to-side anastomozáltuk a recipiens aorta infrarenalis szakaszához, a vena portaet pedig a vena cava inferiorhoz szintén end-to-side módon. Reperfúziót követően a grafit duodenum mandzsettája és a gyomor hátsó fala között side-to-side anastomosis készült egyrétegben tovaftató módon. A recipiens állatoktól a műtét elején vért vettünk vércukor, serum insulin, C-peptid és glucagon meghatározásra, ugyanakkor cyclosporin A-t adtunk immunsuppressio céljából. A műtét után az állatokat elkülönítve tartottuk és rendszeresen vizsgáltuk őket. Regularisan vettünk vért a fenti paraméterek meghatározásához. Az állatok exitusát követően sectiót végeztünk és ilyenkor histológiára mintát vettünk a pancreasból. Műtán 6 kutyán sikerült a modellt megvalósítanunk, 4 további állaton vizsgáltuk a secretiós választ. A transplantációt követő 1. postoperatív napon reoperatio történt. A gyomor elülső falát megnyitottuk és látóterbe hoztuk a duodenogastricus anastomosisit. Ezen keresztül mintát vettünk a duodenum mandzsettában lévő nedvből és analizáltuk azt. A nedv volumenét, amylase-tartalmát és pH-ját, valamint a vércukor- és a serum amylase-szintet is mértük az induláskor. Ezután secretint adtunk, majd 1, 2 és 2 1/2 óra múlva meghatároztuk az előbbi paramétereket.

III. EREDMÉNYEK

A 6 kutyá túlélte a beavatkozást, átlagosan 14,2 nappal /5-24/. A leghosszabb 24 nap volt. Az exitus után sectiót végeztünk, de nem találtunk sebészi szövődeményre utaló jelet. A grafit azonban macroscoposan infect necroticus gyulladás képét mutatta a legtöbb esetben. Ezt a histológiai vizsgálat is megerősítette. Immersziós nagyításban coccusok phagocytosisára utaló jeleket lehetett látni. A postoperatív időszakban az exitus előtti napokig a kutyák normoglycaemiásak voltak, akkor azonban megemelkedett a vércukor szintje. Az insulin-érték - bár a normál tartományban maradt végig - átmeneti emelkedés után csökkenő tendenciát mutatott. Az irodalomban megemlítt hyperinsulinaemiát és hyperglucagonaemiát - mely a systemás venás drainage-nál fordulhat elő - nem észleltünk egyszer sem. A C-peptid-szint a kiindulási normál értékhez viszonyítva nem változott lényegesen a postoperatív szakban.

Ugyanez vonatkozik a glucagonra is, csak néhány esetben tért el a szintje a normál tartománytól negatív vagy pozitív irányba.

A további 4 kísérlet során a transplantációt követő 1. postoperatív napon reoperációt végeztünk. A vércukor és serum amylase-szint a 2 1/2 óra alatt végig normális volt. A duodenum mandzsettából nyert nedv mennyisége a kiindulásnál minimális volt, secretin stimulusra azonban jelentősen megemelkedett. A pH mindvégig lúgos volt, de 1 óra múlva ennek mértéke növekedett. A nedv amylase-tartalma a kísérlet során mindig 10000 IU feletti volt, ez az érték az 1 és 2 óra között tetőzött.

IV. KÖVETKEZTETÉSEK

Modellünkben felújítottuk és módosítottuk a gastricus drainage módszerét, de azzal a céllal, hogy elérhetőbb legyen a pancreas exocrin működése a monitorozás számára. A kísérletek sikeresek voltak, ugyanis a műtét technikailag kivitelezhető sebészi complicációk nélkül. Pancreatectomizált kutyákban a gyomorba ültetett duodenopancreaticus grafit működik és alkalmas a normoglycaemiás állapot létrehozására, amit a naponkénti vércukor ellenőrzés bizonyított. Az insulin-szint is végig a normál tartományban volt. A C-peptid-érték a kiindulási szinthez viszonyítva nem csökkent a postoperatív szakban, ami ugyancsak a jó endocrin funkciót mutatja. A leghosszabb túlélés 24 nap volt. Ennek az lehet a magyarázata, hogy az immunsupprimált állatok - bár izolálva vannak - nem tarthatók olyan csíraszegény környezetben, mint amit a human gyakorlatban meg lehet oldani és az infectio kialakulását antibioticum adásával sem lehet kivédeni, és ez végül az állatok elhullását okozza. Az exitus előtti napokban a grafit működésének a romlása is észlelhető volt, mely a vércukorszint emelkedésében és az insulin-szint csökkenésében nyilvánult meg. A grafit károsodásában az infectio mellett az is szerepet játszhat, hogy nem történik a kísérlet során HLA tipizálás és így immunológiai eltérések lehetnek a donor és a recipiens között, ami rejectiót indíthat el az immunsuppressív kezelés ellenére. Addig azonban vizsgálható a pancreas funkciója. További kísérleteink során sikerült a gyomron keresztül monitorozni a pancreas exocrin működését. A secretin beadása után volt igazán meggyőző a grafit nedvtermelése, amit a lúgos pH és a magas amylase-szint bizonyított. Tehát a gyomorba ültetett pancreas alkalmas arra, hogy noninvasív módon /klinikai viszonylatban pl. nasogastricus szondán keresztül/ vizsgáljuk működését mind nyugalomban, mind pedig stimulust követően. Ezen kívül arra is lehetőség van, hogy a pancreas-nedvet cytológiai vizsgálatnak vessük alá. Irodalmi adatok szerint ugyanis acut rejectio esetén a nedvben megemelkedik a sejt szám és lymphocyták, eosinophil granulocyták, valamint necroticus epithelialis sejtek jelennek meg. Infectio és pancreatitis felismerésében is segíthet a cytológiai analysis. A pancreas-nedvből az activálódott T-lymphocyták és macrophagok által termelt neopterin kimutatható és további adatot szolgáltat az acut rejectio korai diagnosztizálásához.

Az értekezésben szereplő új eredmények és megfigyelések

összefoglalása

1. Elsőként végeztem hazánkban Beger és Frey szerinti duodenum-megtartásos pancreas-fej resectiót.
2. A Beger és Frey műtét, valamint a pylorus-megtartásos pancreatoduodenectomia /PPPD/ eredményeit összehasonlítottam egymással komplex módon. Ennek során nemcsak a műtét előtti, de az intra- és postoperatív adatokat is összevetettem. A nyomkövetés kor vizsgáltam az endocrin és exocrin statust, az életminőséget, valamint egyéb klinikai és laboratóriumi paramétereket is. A duodenum-megtartásos pancreas-fej resectio előnyeit a PPPD-val szemben - a világirodalmi tanulmányokhoz hasonlóan - én is kimutattam, a Beger és a Frey műtét, valamint a PPPD egyidejű összehasonlító vizsgálatával a világirodalomban nem találkoztam.
3. Az egyrétegű biliodigestív anastomosissal szerzett kedvező tapasztalatok alapján igazoltam ennek létjogosultságát mind önállóan elvégezve, mind pedig más műtét részeként. A varratokat leggyakrabban tova futó módon készítettük és Roux kacsot használtunk. Ez a technika a hazai sebészeti gyakorlatban még nem számít mindenhol rutinszerűnek.
4. Új kísérletes pancreas transplantációs modellt dolgoztam ki, melyben a pancreaticoduodenalis graftot a gyomorba szájaztattam egyrétegű tova futó anastomosissal. A módszer kivitelezhető volt és alkalmasnak bizonyult a normoglykaemiás állapot létrehozására.
5. A modell segítségével módomban állt a beültetett pancreas exocrin működésének noninvasív monitorozása mind nyugalomban, mind pedig secretin stimulus után. Így lehetőség nyílt az akut resectiót korai stádiumban felismerni.

Az értekezés témakörében megjelent tudományos

közlemények, idézhető kongresszusi összefoglalók és előadások

jegyzéke

1. Kelemen D, Török B: Kísérletes akut pancreatitis jellemzése az oxigén szabad gyök reakciók tükrében. *Magy Seb* 1988, 41:73-82.
2. Kelemen D, Török B: Oxigen-derived free radical reactions in experimental acute pancreatitis of the dog. *Acta Chir Hung* 1990, 31:197-207.
3. Kelemen D, Török B: Pancreatogastrotomy in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1990, 6:89-96.
4. Kelemen D, Illényi L, Kiss T, Deák G: Duodenum-megtartásos pancreasfejt resectio - új lehetőség a krónikus pancreatitis kezelésében. *Magy Seb* 1992, 45:108-111.
5. Kelemen D, Cseke L, Fenyvesi I, Horváth ÖP, Deák G: First experiences with duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in the treatment of chronic pancreatitis. *Dig Surg* 1996, 13:209-212.
6. Kelemen D, Endrédi J, Horváth ÖP: Pancreas-fejt resectiók összehasonlító vizsgálata krónikus pancreatitisben. *Orv Hetil /közlésre elfogadva/*
7. Kelemen D, Csontos Zs, Horváth ÖP: Egyrétegű biliodigestív anastomosissal szerzett tapasztalatainkról. *Magy Seb /közlésre elfogadva/*
8. Kelemen D, Cseke L, Horváth ÖP: A duodenum-megtartásos pancreasfejt resectio a krónikus pancreatitis sebészeti kezelésében. /4. abst./ MST 48. Nemzetközi Kongresszusa, Budapest, 1994. június 15-17. /Magy Seb vol.47. June 1994. Suppl. p118./
9. Kelemen D, Horváth ÖP: A Beger műtét technikája. /video/ MST 53. Kongresszusa, Szeged, 1996. június 19-22. /Magy Seb vol.49. June 1996. Suppl. p30./
10. Kelemen D, Róth E, Horváth ÖP: New method of pancreas transplantation on dog. /poster/ Sixth Congress of the International Pancreas and Islet Transplant Association, Milano, Sept 25-27., 1997 /Acta Diabetol 1997, 34:156./
11. Kelemen D, Teleki N, Török B: Experimental acute pancreatitis, model and its consequences. Xth Conference of the Institute of Experimental Surgery - Myocardial Hypoxia, Smolenice, June 24-28., 1985.
12. Kelemen D, Teleki N, Török B: Kísérletes akut pancreatitis; modell és akut következmények. X. Magyar Kísérletes Sebészeti Kongresszus, Zalaegerszeg, 1985. augusztus 26-28.
13. Kelemen D: Kísérletes akut pancreatitis jellemzése az oxigén szabad gyök reakciók tükrében. /poszter/ Fialat Oktatók XI. Tudományos Fóruma, Budapest, 1987. március 9-10.

14. Kelemen D, Török B: Kísérletes akut pancreatitis jellemzése az oxigén szabad gyök reakciók tükrében. XI. Kísérletes Sebészeti Kongresszus, Szeged, 1987. november 1-3.
15. Kelemen D, Morvay G: Oxygen-derived free radical reactions in experimental acute pancreatitis of the dog. VII. Quadrilaterales Symposium für Chirurgische Forschung, Rostock-Warnemünde, April 25-27., 1988.
16. Kelemen D, Török B: A comparative study of the treatment of experimental acute necrotizing pancreatitis./poster/ 20th Meeting of the European Pancreatic Club, Budapest, August 29-31., 1988.
17. Kelemen D, Vereczkei A, Horváth ÖP: A pancreas cystosus tumorai./poszter, 3. abst / Magyar Gastroenterológus Társaság Nemzetközi Nagygyűlése, Balatonaliga, 1993. május 28-31.
18. Kelemen D: Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in the treatment of chronic pancreatitis. /referátum/ Joint Meeting of Italian and Hungarian Pancreatic Surgeons, Győr, June 10-11., 1994.
19. Kelemen D, Cseke L, Fenyvesi I, Horváth ÖP, Deák G: A duodenum megtartás lehetőségei a chronicus pancreatitis műtétei során. Magyar Gastroenterológus Társaság Pancreas Sectiójának konferenciája, Pécs, 1994. október 22.
20. Kelemen D, Cseke L, Horváth ÖP: Tapasztalataink a Beger műtéttel./5.abst./ XV. Kísérletes Sebészeti Kongresszus, Pécs, 1995. aug. 31.-szept. 2.
21. Kelemen D: A chronicus pancreatitis sebészi kezelése. Knoll Symposium, Pécs, 1996. október 24.
22. Kelemen D: A pancreas transzplantáció lehetőségei. A POTE I. Sebészeti Klinika és a PAB Immunológiai és Transzplantációs Munkabizottságának tudományos ülése, Pécs, 1997. szeptember 16.
23. Kelemen D, Csontos Zs, Endrédi J, Horváth ÖP: Az életminőség alakulása Beger illetve Whipple műtét után. IHPBA magyarországi sectio kongresszusa, Debrecen, 1997. november 24.
24. Kelemen D, Csontos Zs, Endrédi J, Horváth ÖP: Quality of life after Beger and Whipple procedure. 3rd Alps-Adria Congress on Hepato-Pancreato-Biliary Surgery and Medicine, Győr, June 25-27., 1998.