

Hosszú szakaszú légszűrővizsgálata állatkísérletes modellekben

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Szántó Zalán

Programvezető: Prof. Róth Erzsébet
egyetemi tanár

PTE, ÁOK, Sebészeti Oktató és Kutató Intézet

2004.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	4. oldal
1.1 Hosszú szakaszú légcsőbetegségek etiológiája	4. oldal
1.2 A légcsőpótló módszerek áttekintése	4. oldal
1.3 Klinikai gyakorlatban végezhető légcsőpótló módszerek	5. oldal
1.4 Vizsgálataink célkitűzései	5. oldal
2. Autograftok felhasználása	6. oldal
2.1 Vékonybél felhasználásával végzett tracheapótlás	6. oldal
2.2 Fascia lata-val végzett kísérleteink	7. oldal
2.3 Autograftokkal folytatott kísérleteink megbeszélése	7. oldal
3. Protézisek felhasználása	8. oldal
3.1 Protézissel végzett tracheapótlás kutya modellben	8. oldal
3.2 Protézissel végzett tracheapótlás nyúl modellben	9. oldal
3.3 Protézissel végzett kísérleteink megbeszélése	11. oldal
4. Kísérletes primer légcsőrekonstrukció	12. oldal
5. Az eredményeink összefoglalása, koklúzió	14. oldal
6. Fontosabb új eredményeink összefoglalása	17. oldal
7. Köszönetnyilvánítás	18. oldal
8. A témában megjelent publikációk és előadások listája	19. oldal

1. Bevezetés

A trachea és bronchus helyreállításával, rekonstrukciójának technikájával végzett kísérletek és klinikai vizsgálatok a 19. század végén kezdődtek. A XX. század közepén Rob, Bateman és Belsey foglalták össze először klinikai tapasztalatokon alapuló kezelési irányelveiket, miszerint a 2 cm-nél rövidebb szakaszra terjedő léziók kimetszése lehetséges, hosszabb károsodás rezekciója és primer anasztomózisa nem végezhető el. Az 1990-es években Grillo és munkatársai rámutattak arra, hogy eredményes primer rezekciós műtét azokban az esetekben végezhető, ha az eltávolítandó szakasz hossza nem haladja meg a légcső teljes hosszának egyharmadát gyermekeknél, illetve a felét, felnőtteknél. Azokban az esetekben, ahol a légcső károsodása ennél hosszabb szakaszra terjed ki, megbízható kezelési módszer nem áll rendelkezésre, a légcső sérült szakaszának pótlása válhat szükségessé.

1.1 Hosszú szakaszú légcsőbetegségek etiológiája

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

Fejlődési rendellenességek: kongenitális tracheasztenózis, szubglottikus sztenózis, ismétlődő trachea sztenózis, oesophagotracheális fisztula és trachea agenézia.

Traumás sérülések: poszttraumás sztenózis, barotraumát, intubációt követő trachearuptúra, kiterjedt traumás tracheaszakadás.

Nyelőcsőrezekció intraoperatív vagy posztoperatív szövődményeként kialakuló tracheobronchiális lézió.

Benignus elváltozások: posztintubációs striktúra, tartós tracheosztómát követő sztenózis, ismétlődő polikondritisz, tuberkulotikus sztenózis posztirradiációs gyulladás, benignus tumorok: xanthogranuloma, pleomorph adenoma.

Malignus folyamatok: Primér, a trachea szöveteiből kiinduló, valamint szekunder, a környező szövetekből kiinduló, a tracheára másodlagosan ráterjedő malignus tumoros folyamatok sorolhatók ebbe a csoportba. Legtöbbször laphámkarzinóma igazolható, ezt követi gyakoriságában a cisztás adenokarcinóma és az adenokarcinóma. A tracheára terjedő malignus folyamatok közül leggyakoribb a pajzsmirigyrák. Említhető továbbá az oesophagustumor, illetve a tüdő laphámsejtes karcinómájából eredő endotracheális metasztázis.

1.2. A légcsőpótló módszerek áttekintése

A legtöbb trachea lézió rezekálható és primer rekonstrukcióval biztonságosan gyógyítható. Azok a nem neoplasztikus esetek, ahol hosszabb károsodás alakul ki, hosszútávon T-tubussal, vagy sztenttel kezelhetők. A hosszú szakaszú légcsőelváltozások műtéti kezelésének igénye a sebészi technikák és eszközök, a különböző graftok alkalmazásának lehetősége, illetve a perioperatív beteggondozás fejlődése miatt napjainkban újra előtérbe került.

Saját szövet felhasználásával végzett légcsőpótló kísérletek előnye az immunkompatibilitás, ami növeli a graft megtapadásának esélyét, ugyanakkor néhány technikai tényező nehezíti e módszer sikerét. Műtéttechnikai szempontból nehézséget jelent az, hogy minden esetben szükségessé válik a graft fizikai tulajdonságainak megváltoztatása, amivel az adóhely szövettípusa az átültetés után a légutakban uralkodó nyomásváltozásoknak ellenállni képes.

A homograftok cadaverből származó tracheaszakasz, thyrotrachealis–thyrotracheoesophagealis szövetek, hűtéssel előkezelt allotranszplantátumok felhasználásával készülhetnek.

Bár a több évtizede folyó kutatások fontos részeredményeket és egyre sikeresebb eljárásokat eredményeztek a tracheapótlás terén, azonban máig nem ismert az a módszer amely általánosan elfogadható nagy kiterjedésű, teljes körfogatot érintő léziók ellátásában.

1.3 Klinikai gyakorlatban végezhető légcsőrekonstrukciós módszerek

A légcső rekonstrukciójának módszerét a lézió nagysága és elhelyezkedése szabja meg. Sebészi szempontból nehézséget jelent a légutak vérellátásának sérülékenysége, a műtéti terület kontaminációjának veszélye. Az intraoperatív időszakban további problémát okoz az altatás fenntartása a légcső rezekciója után és a posztoperatív ápolási időszakban a lélegeztetés elhúzóódásának veszélye, illetve a gyakori resztenózis megakadályozása. Napjainkban a kis kiterjedésű léziók kezelése endotracheálisan, laser sebészettel, cryoterápiával, endobronchiális rezekcióval, dilatációval, malignus elzáródás gyanújakor brachyterápiával és stent-beültetéssel végezhető. Ezen módszerek használatával bizonyos korlátok mellett kielégítő terápiás eredmény érhető el, ezért bármely, a klinikai gyakorlatba kerülő alternatív műtéti módszernek biztosítania kell az eljárás megbízhatóságát, és azt, hogy alkalmazásakor minimális szövődmény alakuljon ki. Az elmúlt 50 év során számos kutató vizsgálta a trachea pótlásának lehetséges módjait, de a kipróbált eszközök és sebészi módszerek máig nem tették lehetővé a tracheapótlás megbízható klinikai alkalmazását.

1.4. Vizsgálataink célkitűzései

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

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

2. Autograftok felhasználása

2.1 Vékonybél felhasználásával végzett tracheapótlás.

Anyag és módszer:

Kísérleti állatok:

Vizsgálatainkat öt kifejlett keverék kutyán (3 ♀, 2 ♂, 12-19kg) végeztük. Kísérleteinket az állatok védelméről és kíméletéről szóló törvény és az állatkísérletek végzéséről szóló kormányrendelet előírásainak megfelelően a Pécsi Tudományegyetem engedélye (BA02/2000-16/2001) birtokában végeztük.

Sebészi módszer:

Az első műtéti beavatkozás során felső medián laparotomiát végeztünk. 15 cm hosszú vékonybélszakaszt izoláltunk és annak falát polytetrafluoroetilén (PTFE) gyűrűvel merevítettük. A graftot képező bélszakasz tehermentesítése érdekében Roux-en-y anasztomózist hoztunk létre. A hasi sebet ezután hagyományos módon, két rétegben zártuk.

A második műtéti lépésben ismételt medián laparotomiából feltártuk a graftot tartalmazó bélszegmentumot. A szakasz izolálása után azt leválasztottuk és a bél folytonosságát helyreállítottuk. A nyakizmok szétválasztása után feltártuk a tracheát, aminek 6 cm-es szakaszát kimetszettük. A kipreparált vékonybélseggel a hasüregből eltávolítottuk és a rezekált trachea helyére ültettük. A trachea anasztomózist csomós öltésekkel készítettük el. Az ereket mikroérsebészeti varrattal varrtuk az arteria carotis communis és a vena jugularis externához-hoz. Vizsgáltuk az állatok túlélését, a gyógyulás makro és mikroszkópos jeleit.

Eredmények

Túlélés:

A kísérlet hasi műtétre lokalizálódó szakaszában nem alakult ki szövődmény. A második beavatkozás után a kísérleti állatok túlélése 18 és 72 óra között változott. Két esetben a légutak szabadon tartásáért felelős tracheakanül záródott el. Három állatnál a graft éranasztomózisában kialakult trombus az implantátum ischaemiás nekrozisát és így az állatok elhullását eredményezte. 1 állatnál a tracheakanül elzáródása miatt bekövetkezett elhulláskor már elhalt implantátumot találtunk.

A graft elváltozásai:

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

A graft szövettani vizsgálata:

4 esetben ischaemiás nekrozis volt látható az implantátumokban, amely a mucosa 80-90%-át érintette, a serosa rétegben a szövetelhalás jelei 10-20%-ban voltak láthatóak. A graftok nyálkahártyájának és mucosa rétegének szövettani szerkezete fellazult.

2.2 Fascia lata-val végzett kísérleteink

Anyag és módszer

Kísérleti állatok:

Vizsgálatainkat 10 kifejlett keverék kutyán (13-23 kg) végeztük két műtéti lépcsőben, steril körülmények között.

Sebészi módszer:

A kísérleti állatok bal hátsó végtagján felkerestük a fascia latat. Az izolált fascia rövidebb oldalait tova futó öltésekkel egyesítettük. Az így keletkezett cső külső felszínére a hossz tengelyre merőlegesen általunk készített polytetrafluoroetilén (PTFE) gyűrűket varrtunk tova futó öltésekkel. Az elkészített grafitot a rezekált tracheadarab helyére ültettük, anasztomózt hoztunk létre a grafit és a tracheacsokok között tova futó öltésekkel.

Vizgáltuk az állatok túlélését, a gyógyulás makro és mikroszkópos jeleit. Makroszkóposan vizgáltuk a grafit átjárhatóságát, az alsó légutakat a lebeny-bronchus szintjéig feltártuk a nyáktermelés vizsgálata érdekében. Az anasztomózisok átjárhatóságának vizgálatára számítógépes planimetriás vizgálatot végeztünk. Fénymikroszkópos vizgálatához szövetmintát vettünk az implantátum orális és aboralis végeiből és a hossz felező pontjából, annak teljes vastagságából. A szövetmintákat 10%-os neutrális formalinban fixáltuk, majd a paraffinos beágyazást követően haematoxilin-eozinnal festettük.

Eredmények:

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

Túlélés:

3 állat a posztoperatív időszak első hetében elpusztult (3-5-6. nap). Ezekben az esetekben akut szövonekrózt találtunk; a gyűrű az élettelen szöveettel együtt a trachea lumenét elzárták. 3 állatnál az első és negyedik hét között (15-22-28. nap) alakult ki fatális szövődmény. A második csoportba tartozó állatoknál egy esetben láttuk a grafit nekrotikus szétesését, 2 esetben az anasztomózis vonalban kialakult hegszövet okozott légsőelzáródást. A hosszan túlélő állatok légsőve 3 esetben teljes hosszban beszűkült, egy esetben az anasztomózis vonalában záródott el.

A grafit elváltozásai:

A grafit elhalása 4 esetben következett be, itt a grafit teljes dekompenzálódása volt megfigyelhető. Az implantátum keresztmetszetein 15-20%-os szűkületet találtunk, granulációs szövetburjánzás alakult ki 3 esetben az implantátum mindkét végén. A terminális bronchiolusok, alveolusok megtartották szöveti szerkezetüket. Szövetteni vizgálaton a nekrosis miatt elhalt grafitok szöveti szétesése látszott a revascularizáció elmaradása miatt. A hosszabb túlélők csoportjában granulációs hegszövet alakult ki egyik, vagy mindkét anasztomózis vonalában. A revaszkularizáció jelei látszottak, bizonyítva, hogy a környező izomszövevből a fascia felé megindult a kapillarizáció. 4 esetben láttuk a grafit neoepithelizációját annak végei felől.

2.3 Autografitokkal folytatott kísérleteink megbeszélése

Első sorozatunk eredményei alapján elmondható, hogy az általunk alkalmazott műtéti módszer során a mikroéranasztomózis túlságosan nagy kockázati faktort jelentett. 4 esetben volt látható az implantátumok nekrozisa mikroszkóposan, ami kezdetben a mucosális rétegre korlátozódott, és fokozatosan terjedt a mélyebb rétegek felé. Így volt lehetséges, hogy a

progrediáló nekrozis mellett a légcsőanasztomózis 72 óra után is légmentesen zárjon. A jejunum szabadlebennyel végzett tracheapótlás során további megterhelést jelent a hosszú műtéti idő és az ismételt műtéti beavatkozás is.

Második kísérletsorozatunkban, amely során fascia lata-ból és politetrafluoroetilénből hoztunk létre neotracheát, a graft 10 esetből 4-ben megtapadt. Kísérleteinkben 4 esetben láttuk a fascia lata graft revaszkularizációjának elmaradását, következményes nekrozissal. 4 esetben, amikor a graft megtapadt, heves granulációs szöveti reakció szűkítette a légcső keresztmetszetét fatális szövődeményt okozva.

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

3. Protézisek felhasználása

3.1 Protézissel végzett tracheapótlás kutya modellben

Anyag és módszer:

Kísérleti állatok:

Kísérleteinkben 20 kifejlett keverék kutyán (8♀, 12♂; 15-29 kg) a nyaki trachea 6 cm-es szakaszának körkörös pótlását végeztük politetrafluoroetilén (ptfe) implantátummal. Az implantátum összeesésének és megtöretésének elkerülése érdekében annak külső felszínére egymástól 1-1 cm-re általunk készített, a tracheaporchoz fizikális tulajdonságaiban hasonló ptfe gyűrűket rögzítettünk.

Sebészi módszer:

A gégeporc alatt 6 cm-es légcsőszakaszt rezekáltunk. 3 csoportot alakítottunk ki a graft és a tracheacsonkok között létrehozott anasztomózis varrattechnikája és a graft tracheacsonkokhoz viszonyított anatómiai helyzetének megfelelően. Külső teleszkópos anasztomózis létrehozásakor a graftot a tracheacsonkok köré rögzítettük, belső teleszkópos anasztomózisnál a graft végeit a trachea lumenébe csúsztattuk. A légcső mikrokeringésének esetleges változásait Laser Doppler segítségével vizsgáltuk. A légutak szűkületének mértékét az intakt trachea átmérőjének százalékos arányában határoztuk meg computer planimetriával. Az értékek alapján három súlyossági fokozatot állítottunk fel: kisebb, mint 25%, 25-75%, és több mint 75%. A poszt mortem vizsgálathoz eltávolítottuk a teljes graftot a két anasztomizált tracheacsonkkal együtt és 10%-os formalinban fixáltuk. Haematoxylin-eosin festés után fénymikroszkópos vizsgálatot végeztünk. Vizsgáltuk a gyógyulás jeleit, a granulációs szövetburjánzás nagyságát és a PTFE graft esetleges neoepithelizációjának jeleit. Az eredmények értékelésekor átlagot és standard errorot számoltunk, az adatokat ANOVA variancia analízissel dolgoztuk fel.

Eredmények

Túlélés:

A túlélési időtartam 14 nap és 3 év között változott.

Makroszkópos változások:

A posztmortem vizsgálatok során kerestük az esetleges gyulladás jeleit, és mértük az anasztomózis vonalban kialakuló granulációs szöveti reakció nagyságát. Gyógyult, teljesen beépült graftot ép anasztomózis mellett 3 esetben láttunk, kizárólag a II. csoportban. 7 esetben láttuk a beültetett graft környezetében kialakult gyulladást, 3 alkalommal tályogképződést,

illetve 2 állatnál a légcsőporc nekrozisát. A trachea belső átmérőjét szűkítő granulációs szöveti reakció 16 esetben alakult ki. A szűkület nagysága alapján három súlyossági csoportot alakítottunk ki.

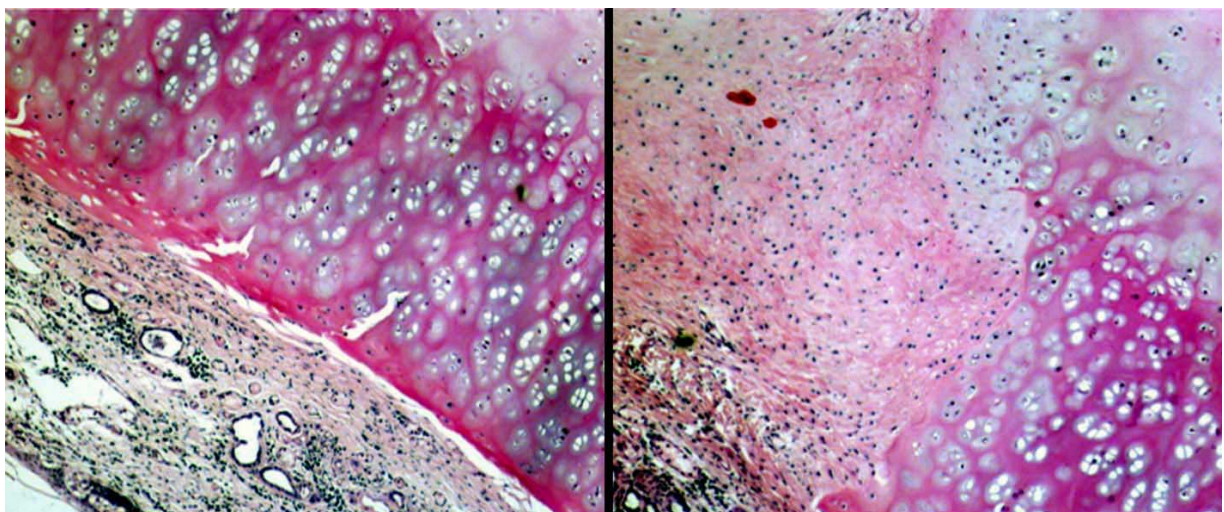
Mikroszkópos változások:

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

Az új hámréteg jeleit, amelyet a fiziológiás állapottól eltérően nem borítottak csillók, 17 esetben láttunk, 4 esetben az epitelizáció a teljes belső felszínt érintette. 1 állatnál nem alakult ki neoepithelizáció.

Leghosszabb túlélő állat vizsgálata

Az általunk tapasztalt leghosszabb túlélés jelen kísérletünkben 3 év volt. A poszt mortem feltárás során a környezetével körkörösén összenőtt tracheát találtunk, gyulladási jeleket nem láttunk. A pótolts légcsőszakasz külső felszínét vizsgálva a rezekció teljes hosszában heges szövet töltötte ki a tracheacsonkok közötti területet. A légcső szerkezete végig megtartott volt, dehiszcencia nem látszott. A pótolts légcsőszakasz keresztmetszetét vizsgálva az aboralis anasztomózisgyűrű zsugorodása volt megfigyelhető, ami azonban nem terjedt tovább a graft belső felszínén. A pótolts szakaszt hosszirányban felnyitva intakt, rugalmasságát megőrzött graftot találtunk, amely erősen tapadt a környezetében kialakult kötőszövethez. A graft feletti újdonképződött szövet porcos átalakulását láttuk. A ptfé graft teljes neoepithelizációja volt látható annak teljes belső felszínén. A graft külső felszínéhez erős kapcsolódással egy bő vaszkularizált, 1-1,5 mm vastagságú kötőszövetes réteg tapadt. Az ép tracheavégek között kialakult szövetállományban differenciált, összefüggő porcállomány látszott, amely a graftot gyűrűszerűen annak teljes felszínén körbeölelte. A porcállományok között elszórva csontosodási szigetek látszottak. Az anasztomózisgyűrűk vizsgálatakor az aboralis összeköttetésen kifejezett, az orális területen kismértékű granulációs szöveti reakció látszott. A neotracheában kialakult kötőszövetes kabát, illetve a porcos gyűrűállomány eredetét szövettani módszerekkel feltárni.



3.2 Protézissel végzett tracheapótlás nyúl modellben

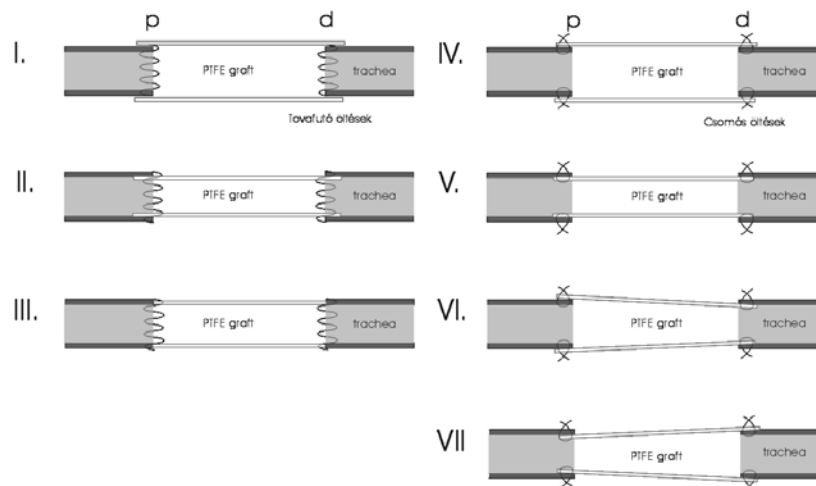
Anyag és módszer

Kísérleti állatok:

Kísérleteinket az állatok védelméről és kíméletéről szóló törvény és az állatkísérletek végzéséről szóló kormányrendelet előírásainak megfelelően a Pécsi Tudományegyetem engedélye (BA02/2000-16/2001) birtokában végeztük 49 egészséges kifejlett nőstény New Zealand albinó nyúlra (2,1-2,5 kg.).

Sebészi módszer:

A trachea 2 cm hosszú szakaszát rezekáltuk, gyűrűvel erősített PTFE grafttal pótoltuk a hiányzó légszövetet. 7 csoportot alakítottunk ki a graft és a tracheacsonkok között létrehozott anasztomózis varrattechnikája és a graft tracheacsonkokhoz viszonyított anatómiai helyzetének megfelelően. Külső teleszkópos anasztomózis létrehozásakor a graftot a tracheacsonkok köré rögzítettük, belső teleszkópos anasztomózisnál a graft végeit a trachea lumenébe csúsztattuk. Kísérleteink első fázisában tova futó öltéseket használtunk külső teleszkópos anasztomózisokkal (I. csoport, n=7), belső teleszkópos anasztomózisokkal (II. csoport, n=7), és él-az-élhez egyeztetéssel (III. csoport, n=7). A második fázisban egyszerű csomós öltésekkel végeztük el az egyeztetést. Így további négy csoportot vizsgáltunk külső-külső (IV. csoport, n=7); belső-belső (V. csoport, n=7); külső-belső (VI csoport, n=7); belső-külső (VII csoport, n=7) anasztomózisokkal.



A vizsgálat során 180 napos követési időszakot terveztünk, de súlyos légzési nehezítettséget okozó szövődmény esetén az állatokat fájdalommentesen elaltattuk.

Mikrocirkuláció meghatározása:

Laser Doppler készülék (MBFD3, Moor Instruments England) segítségével végeztünk a trachea elülső felszínén a mikrocirkuláció mérését 3 különböző pontban mind a proximális, mind a disztális rezekciós vonaltól egy gyűrű távolságban. Minden mérést háromszor ismételtünk meg a rezekció előtt, és az anasztomózis elkészítését követően.

Sztenózis meghatározás:

Az értékek alapján négy súlyossági fokozatot állítottunk fel: kisebb, mint 25%, 25-50%, 50-75%, és több mint 75%.

Szöveti vizsgálat:

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

Statistikai analízis.

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

Eredmények

Túlélés:

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

Mikrocirkuláció:

Szignifikáns csökkenést mértünk minden csoportban, ahol tova futó öltésekkel készítettük el az anasztomózist. Egyszerű, csomós öltéseknél ilyen változást nem láttunk. Nem láttunk különbséget az azonos öltéstípussal egyeztetett, de különböző anatómiai helyzetű egyeztetések között.

Mikroszkópos változások:

A poszt mortem vizsgálataink során az anasztomózisvonal gyulladást jeleit és szöveti reakció mértékét vizsgáltuk. Gyógyult és teljesen beépült graftot 5 esetben láttunk, kizárólag az V. csoportban, ahol egyszerű csomós öltésekkel rögzítettük a belső teleszkópos helyzetű PTFE graftot. Posztoperatív gyulladás 22, abszcesszus 7 esetben, trachea nekrosis 15 állatnál alakult ki. Az anasztomózisvonalban változó súlyosságú intratracheális szűkület alakult ki (IV. táblázat).

A sztenózis mértéke a különböző csoportokban

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

A különböző anatómiai helyzetű anasztomózisok keresztmetszeti képe jellegzetes különbségeket mutatott. A graft beépülését jelző neopithelizációt a két anasztomózisvonalban, illetve a protézis közepének belfelületén vizsgáltuk. E folyamat kezdetének jeleit 36 állatnál láttuk, azokban az esetekben, amikor a túlélés meghaladta a 4-6 hetet. Teljes neopithelizációt 5 esetben láttunk, azonban a sejtek felszíne nem volt csillósörös.

3.3 Protézisekkel végzett kísérleteink megbeszélése

Kísérleteinkben a trachea hosszú szakaszú, körkörös pótlását tanulmányoztuk kutya, illetve nyúl modellben. Az általunk kidolgozott két fajta kísérleti modell lehetővé tette a trachea pótlásának hosszútávú vizsgálatát. Az átlagos műtési időtartam a kutyák esetében 72, a nyulak esetében 54 perc volt. A kutya-modellben a mikrocirkuláció szignifikáns csökkenését okozta az anasztomózis elkészítése. Mivel ez a jelenség volt tapasztalható minden csoportban, így ez- a többi paraméter állandósága miatt- feltételezéseink szerint a tova futó öltés komprimáló hatásának köszönhető. Az albinó nyúl modellben csomós

öltésekkel készítettük el az anasztomózist, szignifikáns csökkenést egyik csoportban sem tapasztaltunk. A legrövidebb túléléseket a kutya-modellben azoknál az állatoknál tapasztaltuk, ahol nem teleszkópos, hanem vég a véghez anasztomózist készítettünk (19 nap). A nyúl-modellben, ahol kizárólag teleszkópos anasztomózissal végeztük el a beültetést minden csoportban hosszabb túlélést láttunk. Azokban a csoportokban, ahol legalább a graft egyik végén belső teleszkópos egyeztetés történt, jelentősen hosszabb túlélést tapasztaltunk, de mind a kutya, mind a nyúl csoportban a legjobb értékeket azokban a csoportokban észleltük, ahol csak belső teleszkópos anasztomózist készítettünk. A más szerzők által is gyakran tapasztalt granulációs szöveti reakció kialakulásával szinte minden esetben találkozunk. Ennek súlyossága a mi általunk operált állatoknál egyedenként változott, azonban külső teleszkópos anasztomózis esetén ennek mértéke több alkalommal az első hónapban fatális szűkületet okozott. Tapasztalataink szerint a belső anasztomózisok esetén csak enyhébb fokú szűkület alakul ki. A nyúl-modellben operált önkontrólos (III. és IV. csoport) és kizárólag belső anasztomózisú csoportoknál is hasonló eredményeket kaptunk. Eredményeink alapján megállapítható, hogy a szűkület súlyossága elsősorban a graft beültetésének módjától függ. A graft beépülésének jeleként értelmeztük a ptfé szövet belső felszínén kialakult neopitel réteg megjelenését. Ez a folyamat átlagosan a 3. posztoperatív héten a graftok két végénél kezdődött és a 10. héten vált teljessé. Azoknál az állatoknál, amelyeknél a neopitelizációs folyamat a teljes belső felszínt beborította, a kialakult szűkület mértéke a továbbiakban nem változott. A kísérleteink eredményei bizonyították, hogy az anasztomózis öltésekkel való rögzítése jelentősen károsítja a légcső mikrocirkulációját, azonban a csomós öltések használata mérsékeltebbé teszi ezt a hatást. A továbbiakban tervezett kísérleteinkben az anasztomózis kombinált zárását kívánjuk vizsgálni, amelyben a csomós rögzítés mellett szövetragasztóval kívánjuk a légmentes zárást biztosítani.

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

4. Kísérletes primer légcsőrekonstrukció

4.1 Primer légcsőrekonstrukció vizsgálata kutya modellben

Bevezetés:

Előző kísérleteink eredményei azt mutatták, hogy a trachea rezekciója és rekonstrukciója során készített anasztomózisok a tracheavégek ischemiáját okozzák. Ennek középtávú hatása az anasztomózis gyógyulására illetve a trachea szöveti szerkezetére azonban nem ismert. A trachea pótlását vizsgáló kísérleteinkben használt graftok hatását kizárva jelen vizsgálataink során a légcső átmetszését és primer rekonstrukcióját végeztük el. Számtalan különböző technika ismert a légcső vég a véghez újraegyesítésére, változatos rezekciós módszerrel, öltéstípussal, és különböző varróanyagok felhasználásával. Az e területen végzett kutatások ismereteink szerint azonban csak közvetett bizonyítékokra támaszkodnak, a gyógyulás klinikai jeleinek vizsgálata, a légcső endoszkópos képe, az anasztomózisgyűrű mikroszkópos vizsgálata alapján. Az általunk mért mikrocirkulációs eredmények ismeretében azt céloztuk meg, hogy összehasonlítsuk az egyszerű csomós és a tova futó öltések hatását a légcsőporcok szerkezetére.

Kísérleteink célja:

Feltételezéseink szerint a trachea átmetszése után és az anasztomózis elkészítését követően a légcső mikrocirkulációja csökken és ennek következtében átalakul a porcot

felépítő szöveti elemek szerkezete. Célunk volt bizonyítani feltételezésünket, hogy az ép porc szerkezetében az anasztomózis hatására olyan változás alakul ki, amely termodinamikai módszerekkel detektálható.

Célunk volt:

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

Anyag és módszer

Kísérleti állatok:

Vizsgálatainkat 14 kifejlett beagle kutyán (7 ♀, 7 ♂, 12-19kg) végeztük el.

Sebészi módszer:

A trachea 3. és 4. tracheagyűrű között élesen átvágtuk a légcsövet teljes keresztmetszetében. Feszülésmentes tova futó, illetve egyszerű csomós anasztomózist készítettünk. 20 napos utánkövetés után a kísérleti állatokat posztoperatív vizsgálatok céljából fájdalommentesen elaltattuk.

Az anasztomózis hatásának akut értékelése:

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

Mintavétel DSC méréshez (20 nap):

Az utánkövetési idő elteltével az anasztomózisban részt vett és a kontroll porcokat eltávolítottuk, óvatosan megtisztítva az idegen szöveti elemektől. A porcgyűrűkből egységes módszerrel kb. 100 mg-os szövetmintákat vettünk (29. ábra). A porc-szegumentumokat háromszor PBS (steril phosphate-buffered saline, pH 7.4)-ben mostuk, hogy eltávolítsunk minden porcon kívüli szövetmaradékot. Ezt követően 10% borjú szérumot (HYCLONE laboratories) antibiotikus, antimikotikus oldatot (1 U/ml penicillin, streptomycin, gentamycin és fungisone, GIBCO lab.), nem esszenciális aminosavakat (GIBCO) és N-karbonátot tartalmazó RPMI-1640 oldatba (SIGMA) tettük a mintákat. Minden mintát egyenként 4°C-on tároltuk legfeljebb 24 órán keresztül.

Differential Scanning Calorimetry mérés

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

Statisztikai analízis.

Az eredmények értékelésekor átlagot és standard errort számoltunk, az adatokat ANOVA variancia analízissel dolgoztuk fel. A szignifikancia $p < 0,05$. Micro Cal Origin (ver. 6.0) programot (Microcal Software Inc. Northampton, USA) használtuk a grafikai megjelenítéshez.

Eredmények és megbeszélés

Mikrocirkuláció:

A rezekció után nem alakult ki változás a mikrokeringésben, de szignifikáns csökkenést láttunk az anasztomózis tova futó öltésekkel való elkészítéseét követően. A kontroll porcok felett nem volt észlelhető változás.

Szövetteni vizsgálat:

Hagyományos szövetteni módszerekkel nem találtunk változást a porcminák szerkezetét vizsgálva a rezekció előtt és után. A porcsejtek kis fokú ödémája mellett más átalakulás nem volt látható.

DSC mérések:

A tracheaporcok szöveti szerkezetük szerint hialin porcból állnak, olyan alapvázat képezve, amely képessé teszi a légsövet arra, hogy ellent tudjon állni a légutak változó nyomásviszonyainak. Szövettanilag porcsejtekből, porc közötti állományból (II, IX, X, XI típusú kollagén), nem kollagén típusú fehérjékből (proteoglikánok), szerves anyagokból és vízből állnak. A kollagén rostok felelősek a porc nyíróerővel szembeni ellenállásáért, míg a proteoglikánok az összenyomhatóságért. Az iszkémia tracheaszövetre gyakorolt hatásai még nem pontosan ismertek, hiszen hagyományos szövetteni vizsgálattal nem észlelhetők az akut porcszöveti károsodás jelei. Than és mtsai elsőként igazolták, hogy DSC vizsgálat hasznos információkat ad a hialinporc struktúrális változásairól különböző súlyosságú oszteoarthritiszekben. Az általuk tapasztalt -egészséges és artrotikus porcminák közötti hőkapacitás különbséget az artrózisban fellépő biokémiai változásokkal magyarázták.

Kísérleteinkben a DSC vizsgálatok egyszerű alacsony hőfokú és egy összetett magas hőmérsékletű olvadási tulajdonságot mutattak az első felfűtés során. A fő átalakulás pontos adatai átlagban $T_m=61.8\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $\Delta H=0.49\text{ J/g}$ voltak az egészséges porcban, $T_m=60.6\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $\Delta H=0.55\text{ J/g}$ voltak az operált csoportokban. A tova futó öltések hatása csökkent T_m értékben és egy határozott endoterm csúcsban jelentkezett 83°C -nál, ami az átalakulási entalpiát 10%-kal csökkentette. Az anasztomózis öltések hatása még szembetűnőbb az első hűlési folyamat alatt. A magas hőmérsékletű olvadás az egészséges mintán reverzibilis 5%-ban, de ez eltűnik az anasztomózis alkotásában résztvevő porcmináknál. A renaturáció alatti alacsony hőmérsékletű átalakulást láttunk mindkét öltéstípusnál, azonos hőmérsékleten, azonos kalorimetrikus entalpiánál. Ez, a második felfűtés során jelenik meg az operált és egészséges porcoknál, kb 25°C -nál, azonos entalpia változással.

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

5. Az eredményeink összefoglalása, konklúzió

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

Első kísérletsorozatunkban vékonybél és fascia lata használhatóságát vizsgáltuk.

Korábbi kísérletek tapasztalatai szerint a vékonybél szöveti szerkezete és elérhetősége miatt alkalmas lehet a tracheapótlásban való felhasználásra. Izolált érnnyéllel preparált és a composit technika szerint megerősített **vékonybél szegmentum** átültetése során azonban jelentős műtétéchnikai akadályokba ütköztünk. A jejunum keresztmetszeti átmérője átlagosan 30-35%-kal kisebb volt ugyanazon állat légsövének belső átmérőjénél, így a tracheanasztomózis kialakítása után falfeszülés alakult ki. Az átültetett graftban fellépő

oedema szintén lassította a vénás kifolyást. Vélhetően ennek következtében a vénás mikroéranasztomózisban 4 esetben trombózis alakult ki. Az elvégzett kísérletek alapján elmondható, hogy az általunk alkalmazott műtéti módszerrel a mikroéranasztomózis túlságosan nagy kockázati faktort jelentett. A jejunum szabadlebennyel végzett tracheopótlás során továbbá nagy megterhelést jelent a hosszú műtéti idő és az ismételt műtéti beavatkozás is.

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

Második kísérletsorozatunkban célul tűztük ki **polytetrafluoroetilén graft** használhatóságának tanulmányozását.

A tovaftú öltésekkel készített anasztomózisoknál minden csoportban a tracheaszövet mikrokeringésének szignifikáns csökkenését találtuk. Egyszerű csomós öltéstechnikával ilyen kedvezőtlen változást nem tapasztaltunk. Az anasztomózis anatómiai helyzete a továbbiakban nem befolyásolta a mikrocirkulációt. Granulációs szöveti reakció még mindig állandó szövődménynek tekinthető a trachea sebészetében, melynek kialakulása közvetlenül a műtéti beavatkozás után megindul, és esetenként életveszélyes légzési nehézséget okozhat. Ennek monitorizálására vizsgáltuk az anatómiai pozicionálás hatását az anasztomózis gyógyulási folyamatában.

Kísérleteinkben azok az anasztomózisok, amelyekben a graftot a trachea belsejébe csúsztattuk, védve voltak a súlyos granulációs reakciótól, míg külső teleszkópos anasztomózisnál kifejezett szövetszaporulatot láttunk. Ahol ugyanazon állatnál külső és belső anasztomózist készítettünk, az eredmények megoszlottak. Külső teleszkópos anasztomózisoknál súlyos granulációs szöveti reakció alakult ki, míg belső teleszkópos anasztomózis esetén a granulációs szöveti reakció nem volt kifejezett. Azokban a csoportokban, ahol tovaftú öltéseket alkalmaztunk kis mértékű sztenózist láttunk. Csomós öltések használatakor a légúti szövetszaporulat kifejezettebb volt, melynek egyik magyarázata, hogy a hosszabb túlélés a granulációs szövet nagyobb mértékű kialakulását tette lehetővé.

A túlélés hosszát meghatározó legfontosabb szövődmények: infekció, trachea nekrozis, és granulációs szövetszaporulat voltak. Infekció általában az anasztomózis elégtelensége miatt alakult ki, mely tracheanekrózishoz vezetett, vagy a légmentes zárás hiányában. A nekrozist a rezekált tracheavégek ellátó ereinek leszorítása is okozhatja, mely talán megelőzhető csomós öltések alkalmazásával, mint ahogy azt kísérleteink eredményei is igazolják.

A teleszkópos technika segíthet az egyeztetés légtartósságának biztosításában, mert itt a graft és a trachea egymásra fekszik. A tracheanekrózis és a gyógyulási folyamat során fellépő szövődményeket pozitívan befolyásolhatjuk csomós öltések használatával, mivel e technika csak csekély mértékben befolyásolja a trachea mikrocirkulációját. A graft belső teleszkópos helyzete egyszerű, de hatékony módszernek látszik a granulációs szövetszaporulat kontrollálásában, fizikai gátat képezve a szöveti burjánzásnak. Ezen két műtétechnikai módszer használatával sikerült a légső gyógyulásának folyamatát elősegíteni, egyben a gyakori szövődmények súlyosságát lecsökkenteni, ami hosszabb túlélés elérését tette lehetővé.

A légső rekonstrukciójakor kialakult ischémiás károsodások következményeinek detektálását kíséreltük meg kimutatni kalorimetriás mérések segítségével. Biológiai szövetek

egyszerű és gyors szerkezeti vizsgálataira elterjedten használt módszer a differential scanning calorimetria. A módszerrel a szövet különböző hőmérsékleteken mért entalpiaváltozásai jelzik az esetleges szerkezeti változásokat. Hyalinporc szerkezeti vizsgálatáról elsőként Than és mtsai számoltak be artrózisos és egészséges porcok összehasonlítása alapján. Az irodalomban csekély számú közlemény foglalkozik a trachea keringésének váltoásaival, annak a porcos szerkezetre kifejtett következményeivel. Vizsgálatainkban az ízületi hyalinporc ischémia kutatás adataiból indultunk ki, hiszen ehhez hasonló eredményeket nem találtunk. Hagyományos szövettani módszerekkel nem látható markáns változás az ép és csökkent keringésű légcsőporc között, a porcsejtek enyhe ödémája, PAS pozitívitásának emelkedése detektálható, azonban ezek a változások nem jelentenek kvantitatív jellemzőt, így nem magyarázzák a légcső porcos vázának károsodását. Saját méréseinkkel sikerült markáns és konzekvens különbségeket találni az ép tracheaporc és csökkent keringésű tracheaporc szerkezete között.

6. Fontosabb új eredményeink összefoglalása

- Kimutattuk, hogy a vékonybél szegmentum felhasználása hosszú szakaszú tracheapótlásban komoly műtéttechnikai nehézségekbe ütközik. Az átültetés hosszú műtéti beavatkozást igényel, illetve a mikroéranasztomózis nagy kockázati faktort jelent a trombózisveszély miatt.

- Vizsgálataink eredménye szerint a fascia lata átültetése hosszabb túlélést biztosít a tracheapótlás során, azonban a revascularizáció elhúzódása ezen módszer használatának is korlátokat szab.

- Elsőként mutattuk ki, hogy a trachea pótlása során alkalmazott különböző öltéstípusok a mikrocirkulációban jellegzetes változásokat hoznak létre.

- Vizsgálatainkban a PTFE graft használhatóságát igazoltuk hosszú szakaszú tracheapótlásban és kimutattuk a teleszkópos anasztomózis előnyeit.

- Igazoltuk, hogy a ptfé graft gyűrű merevítéssel képes ellenállni a mellkas változó nyomásviszonyainak, így véd a korai posztoperatív időszak szövödményeitől

- Kalorimetriás mérésekkel elsőként mutattuk ki, hogy primer tracheaanasztomózis során is létrejön a porc szerkezeti változása, melyet az alkalmazott öltéstípusok ugyancsak befolyásolnak.

7. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom mindazoknak, akik ennek a dolgozatnak létrejöttét segítették: Programvezetőmnek, Prof. Dr. Rőth Erzsébetnek, aki megtanított a sebészeti kutatás módszereire, megteremtette kutatásaim anyagi és tárgyi feltételeit illetve állandó figyelemmel kísérte és segítette munkámat.

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

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

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

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

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

8. A témában megjelent publikációk és előadások listája

A témában megjelent közlemények listája

1. **Szántó Z**, Ferencz A, Kovács F, Horváth Ö. P, Róth E és Molnár F. T:
Légcsőpótlás vékonybél szabadlebennyel állatkísérletes modellben. (Előkísérlet)
Magy Seb 2001, 54 320-324
2. **Z. Szántó**, A. Ferencz, G. Jancsó, Á. Boronkai, E. Róth, Ö.P. Horváth, T.F. Molnár:
Comparison of Different Anastomotic Techniques in Tracheal Replacement
Proceedings of the 37th Congress of the European Society for Surgical Research,
Monduzzi Editore S.p.A. Bologna 2002; 351-354.
3. **Szántó Z.**, Benkő L., Gasz B., Ferencz A., Horváth Ö. P., Molnár F. T., Róth E.:
Politetrafluoroetilén alkalmazása hosszú szakaszú légcsőpótlásban.
Magyar Sebészet 2003: 56; 68-72
4. **Z. Szántó.** L Benkő, B Gasz, G Jancsó, E Róth, DLőrinczy. Differential scanning calorimetric examination of the tracheal cartilage after primary reconstruction with continuous suture. A preliminary study.
Thermochimica Acta 2004, 417/1; 171-174
IF.: 0.974
5. **Szántó Z**, Ferencz A, Benkő L, Horváth Ö.P, Molnár F. T, Róth E:
Effects of the Anatomical Positioning and Suture Technique of the Tracheal Graft on Tracheal Replacement
Eur Surg Res (közlés alatt)
6. **Z. Szántó.** L Benkő, B Gasz, G Jancsó, E Róth. Differential scanning calorimetric examination of the tracheal cartilage after primary reconstruction with differential suturing techniques
Journal. of Biophysical and Biochemical Methods (közlés alatt)
7. Ferencz A, Tavakoli A, Kalmár-Nagy K, **Szántó Z**, Róth E, Horváth ÖP. Az oxidatív stressz monitorozása kísérletesen létrehozott vékonybél autotranszplantációt követően.
Magy Seb 2001; 54: 60-4.
8. Ferencz A, **Szántó Z**, Borsiczky B, Kiss K, Kalmár-Nagy K, Szeberényi J, Horváth ÖP, Róth E. Activation of NF- κ B after ischemic preconditioning in small bowel.
Proceedings of the 37th Congress of the European Society for Surgical Research (ESSR)
Monduzzi Editore Press: Bologna 2002; 223-6.
9. Ferencz A, **Szántó Z**, Borsiczky B, Kiss K, Kalmár-Nagy K, Telek G, Szeberényi J, Horváth ÖP, Róth E. Vékonybél autotranszplantációt megelőző ischémiás prekondicionálás hatása az oxidatív stressz kialakulására.
Magy Seb 2002; 55: 331-6.

10. Ferencz A, **Szántó Z**, Borsiczky B, Kiss K, Kalmár-Nagy K, Szeberényi J, Horváth ÖP, Róth E. The effects of preconditioning on the oxidative stress in small-bowel autotransplantation.

Surgery 2002; 132: 877-84.

IF: 2.615

11. Tamas A, Reglodi D, **Szanto Z**, Borsiczky B, Nemeth J, Lengvari I. Comparative neuroprotective effects of preischemic PACAP and VIP administration in permanent occlusion of the middle cerebral artery in rats.

Neuroendocrinol Lett. 2002;23:249-54.

IF:0.768

12. MT Jaberansari, G Jancsó, B Borsiczky, Z Szántó, E Róth.

Pharmacological preconditioning with Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors.

Journal of Molecular and Cellular Cardiology Volume 34, number 6, 223-228. June 2002. IF:3,255

13. E. Róth, G. Jancsó, M.T. Jaberansari, B. Cserepes, B. Borsiczky, **Z. Szántó**, A. Ferencz, J. Lantos: The role of bradykinin in delayed Myocardial Adaptation.

In: *Proceedings of the 37th Congress of the European Society for Surgical Research*, Ed.: M. Boros. Monduzzi Editore S.p.A. Bologna 2002; 75-80.

14. G Jancso, J Lantos, B Borsiczky, **Z Szanto**, E Róth. Dynamism of NF-κB and AP1 activation in the signal transduction of ischaemic myocardial preconditioning.

European Surgical Research Clinical and Experimental Surgery 2004; 36: 129-135

IF:0,939

15. G Jancso, MT Jaberansari, B Gasz, **Z Szanto**, B Cserepes, E Róth. Bradykinin and ACE inhibition in the cardioprotection.

Experimental and Clinical Cardiology (közlésre elfogadva, 2003)

16. Róth Erzsébet, Jancsó Gábor, **Szántó Zalán**, Kürthy Mária. Endogén adaptáció a diabétesz tükrében.

Metabolizmus 2003 október, 1 évf. 3.szám:169-176.

17. Róth E, Jancsó G, Cserepes B, **Szántó Z**, Jaberansari M.T.: Az angiotenzin konvertáló enzim gátlók új aspektusai a szívizom endogén adaptációjában.

Cardiologia Hungarica 2003; 33: 7-14

A témában megjelent idézhető absztraktok listája

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

2. **Szántó Z**, Papp A, Niedetzky Cs, Molnár F. T: Bioimpedancia mérése a mellkassebészeti gyakorlatban.

Magy Seb 52 1999.

3. Borsiczky B, **Szántó Z**, Wiegand N, Róth E, Nyárády J. Reperfusion injury following tourniquet ischaemia in traumatology

Eur Surg Res 1999;31(S1):170.
IF: 0,768

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

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

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

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

8. **Szántó Z**, Papp A, Ferencz A, Molnár FT, Horváth ÖP, Róth E. Trachea pótlása Gore-tex grafftal állatkísérletes modellen.
Magy Seb 32. 2000.

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

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

11. **Szántó Z**, Ferencz A, Róth E, Horváth ÖP, Molnár FT. Tracheapótlás során alkalmazott különböző típusú anasztomózisok összehasonlítása.
Magy Seb Supplementum. 2001.

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

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

14. Ferencz A, Tavakoli A, **Szántó Z**, Kalmár-Nagy K, Róth E, Horváth ÓP. The effects of preconditioning on the oxidative stress in small bowel autotransplantation.
Eur Surg Res 2001; 33: 108.
IF: 0.782
15. **Szántó Z**, Ferencz A, Jancsó G, Boronkai Á, Róth E, Horváth ÓP, Molnár FT. Comparison of different anastomotic techniques in tracheal replacement.
Eur Surg Res 2002; 34: 96.
IF: 0,782
16. **Szántó Z**, Boronkai Á, Ferencz A, Jancsó G, Borsiczky B, Róth E, Horváth ÓP, Molnár FT.
End-to-end anasztomózis formák összehasonlítása tracheapótlásban
Magy Seb 55; 133, 2002.
17. Ferencz A, Borsiczky B, **Szántó Z**, Kiss K, Szeberényi J, Kalmár-Nagy K, Horváth ÓP, Róth E. A vékonybél szövetet ért oxidatív stressz csökkentése ischemiás prekondicionálással: a celluláris szignál-mechanizmusok szerepe.
Magy Seb 2002; 55: 134.
18. Róth E., Jancsó G., **Szántó Z.**, Kürthy M.: Az endogén adaptáció a diabétesz tükrében.
Metabolizmus 2003: 1; 169-175.
Jancsó Gábor, M T Jaberansari, Borsiczky B, Kiss K, Szántó Z, Róth E:
Az angiotenzin konvertáz enzim gátlók szerepe a késői kardiális adaptációban
Cardiologia Hungarica 2002/1 (Supplementum)
19. Ferencz A, Borsiczky B, **Szántó Z**, Kiss K, Szeberényi J, Kalmár-Nagy K, Horváth ÓP, Róth E. Moderating of oxidative stress by ischemic preconditioning: Role of cellular signal mechanisms in small bowel.
Eur Surg Res 2002; 34: 16.
IF: 0.782
20. Róth E, Jaberansari MT, Jancsó G, Borsiczky B, **Szántó Z**, Ferencz A, Lantos J. The role of Bradykinin in delayed myocardial adaptation.
Eur Surg Res 2002; 34 (S1).
IF: 0.782
21. Jancsó G., Borsiczky B., **Szántó Z.**, Cserepes B., Karosi Z., Sólymos A., Kiss K., Szeberényi J., Róth E.: NFkB és AP1 transzkripció faktorok indukciójának dinamikája a prekondicionált miokardiumban.
Cardiologia Hungarica 2002; 32: 193
22. Jancsó G, Jaberansari MT, Borsiczky B, **Szántó Z**, Kiss K & Róth E. Pharmacological preconditioning with Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors I.
J. Mol. Cell. Cardiol. 2002;34(6): A30
IF:3.396
23. Jaberansari MT, Jancsó G, Borsiczky B, **Szántó Z**, Kiss K & Róth E. Pharmacological preconditioning with Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors II.
J. Mol. Cell. Cardiol. 2002;34(6): A30

IF: 3,255

24. Jancsó G, Borsiczky B, **Szántó Z**, Cserepes B, Gasz B, Z Karosi, Sólymos A, Kiss K, Szeberényi J, Róth E. Nukleáris faktor-kB és aktivátor protein-1 aktivációja a miokardium ischaemiás prekondicionálásában.

Cardiologia Hungarica 2003; 33 (Suppl.2.): A86

25. Ferencz A., **Szántó Z**, Borsiczky B., Jancsó G., Róth E.: Influence of classic and delayed preconditioning on oxidative stress prior to small bowel autotransplantation.

Eur. Surg. Res. 2003; 35: 196-197

Impakt faktor: 0,939

26. **Szántó Z**, Benkő L., Gasz B., Ferencz A., Molnár F. T., Róth E.,: Outcomes of different suturing techniques in tracheal replacement.

Eur. Surg. Res. 2003; 35: 241

Impakt faktor: 0,939

27. Jancsó G, Gasz B, Cserepes B, **Szántó Z**, Borsiczky B, Róth E Activation and nuclear translocation of nuclear factor-kB and activator protein-1 in the preconditioned myocardium.

Eur. Surg. Res. 2003; 35: 291-292

Impakt faktor: 0,939

28. **Szántó Z**, Gasz B., Jancsó G., Róth E., Horváth Ö. P., Molnár F. T.: Politraumatizációhoz társuló alapjelenségek kutatása - A tracheasérülések rekonstrukciójának vizsgálata állatkísérletes modellben.

Magyar Sebészet 2003; 56: 154.

29. **Szántó Z**, Róth E., Horváth Ö. P., Molnár F. T.: Mechanikus varrógép és ultrahangos vágó-koaguláló kés összehasonlítása perifériás tüdőrezekcióban.

Magyar Sebészet 2003; 56: 155.

30. Ferencz A., **Szántó Z**, Róth E.: A vékonybél ischemia molekuláris biológiai, biokémiai és morfológiai jelenségeinek kutatása.

Magyar Sebészet 2003; 56: 145.

31. Róth E., Jancsó G., Jaberansari M. T., Cserepes B., **Szántó Z**.: A bradikinin szerepe a szívizom endogén adaptációjában: Új lehetőségek az oxidatív stressz csökkentésére.

Magyar Belorvosi Archivum 2003; 56(Suppl.); 93.

Összesített impakt faktor: 19.595

A témában tartott előadások listája

1. **Szántó Z**, Papp A, Niedetzky Cs, Molnár F. T: Bioimpedancia mérése a mellkassebészeti gyakorlatban.

XVII. Magyar Kísérletes Sebészeti Kongresszus, 1999. szeptember 16-18, Szeged, Hungary.

- 2. Szántó Z**, Ferencz A, Kovács F, Molnár F. T, Róth E: Tracheapótlás kísérletes vizsgálata
XVII. Magyar Kísérletes Sebészeti Kongresszus, 1999. szeptember 16-18, Szeged, Hungary.
- 3. Szántó Z**, Papp A, Ferencz A, Molnár FT, Horváth ÖP. Tracheal replacement with composite grafts in dogs.
XXXVth Congress of the European Society for Surgical Research (ESSR), June 1-3 2000, Malmö, Sweden.
- 4. Szántó Z**, Papp A, Ferencz A, Molnár FT, Horváth ÖP, Róth E. Electrical bio-impedance imaging in traumatology.
XXXVth Congress of the European Society for Surgical Research (ESSR), June 1-3 2000, Malmö, Sweden.
- 5. Szántó Z**, Ferencz A, Róth E, Molnár FT. Tracheal replacement with semisynthetic composite grafts in dogs.
XXVIIth Congress of the European Society for Artificial Organs (ESAO) in co-operation with the European Society for Engineering and Medicine, August 31-September 2 2000, Lausanne, Switzerland.
- 6. Szántó Z**, Papp A, Ferencz A, Molnár FT, Horváth ÖP, Róth E. Trachea pótlása Gore-tex grafftal állatkísérletes modellen.
Magyar Sebésztársaság 55. Kongresszusa, 2000. június 14-17, Győr, Hungary.
- 7. Szántó Z**, Ferencz A, Róth E, Horváth Ö.P., Molnár T.F.
Tracheal Replacement With Gore-Tex Vascular Prosthesis In Dogs
XXXVIth European Society for Surgical Research (ESSR), June 6-9 2001, Santiago de Compostela, Spain.
- 8. Szántó Z**, Ferencz A, Róth E, Horváth ÖP, Molnár FT. Tracheapótlás során alkalmazott különböző típusú anasztomózisok összehasonlítása.
XVIII. Magyar Kísérletes Sebészeti Kongresszus, 2001 augusztus 30-szeptember 1, Pécs, Hungary
- 9. Szántó Z**, Ferencz A, Jancsó G, Boronkai Á, Róth E, Horváth ÖP, Molnár FT.
Comparison of different anastomotic techniques in tracheal replacement.
XXXVIIth Congress of the European Society for Surgical Research (ESSR), May 23-25 2002, Szeged, Hungary.
- 10. Szántó Z**, Boronkai Á, Ferencz A, Jancsó G, Borsiczky B, Róth E, Horváth ÖP, Molnár FT. End-to-end anasztomózis formák összehasonlítása tracheapótlásban.
Magyar Sebésztársaság 56. Kongresszusa, 2002. június 12-14, Budapest, Hungary.
- 11. Szántó Z**, Ferencz A, Borsiczky B, Róth E. A mikrocirkuláció vizsgálata hosszú szakaszú trachea pótlás során.
III. Magyar Mikrokeringés Kongresszus, 2003. május 9-10. Balatonkenese, Hungary.
- 12. Szántó Z.**, Benkő L., Gasz B., Ferencz A., Molnár F. T., Róth E.,: Outcomes of different suturing techniques in tracheal replacement.

XXXVIIIth Congress of the European Society for Surgical Research (ESSR), 2003, Ghent, Belgium

13. Szántó Z., Gasz B., Jancsó G., Róth E., Horváth Ö. P., Molnár F. T.:
Politraumatizációhoz társuló alapjelenségek kutatása - A tracheasérülések
rekonstrukciójának vizsgálata állatkísérletes modellben.

*Magyar Sebész Társaság Kísérletes Sebész Szekció- XIX. Kongresszus 2003.09.11-13.
Siófok.*

14. Szántó Z., Róth E., Horváth Ö. P., Molnár F. T.: Mechanikus varrógép és ultrahangos
vágó-koaguláló kés összehasonlítása perifériás tüdőrezekcióban.

*Magyar Sebész Társaság Kísérletes Sebész Szekció- XIX. Kongresszus 2003.09.11-13.
Siófok.*