

A GASZTROEZOFAGEÁLIS REFLUX BETEGSÉG, A KÓROS KÖVÉRSÉG ÉS A BARRETT NYELŐCSŐ ENDOLUMINÁLIS TERÁPIÁI

Egy új endoluminális eszköz és terápia kialakítása

Ph.D. Értekezés

Dr. Légner András

Témavezető
Prof. Dr. Horváth Örs Péter



Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar



Szent György Egyetemi Oktató Kórház
Sebészeti Osztály, Székesfehérvár

Pécs

2016

1. Bevezetés	3-7
1.1 A GERD patofiziológiája	3
1.2 A GERD kezelése	3
1.3 A kóros kövérség patofiziológiája	5
1.4 A kóros kövérség kezelése	5
1.5 A Barrett nyelőcső endoluminális therápiái	7
2. Célkitűzések	8
3. Az új eszköz és módszer kialakítása	9-11
3.1 Bevezetés	9
3.2 Anyag és módszer	9
3.3 Eredmények	10
3.4 Megbeszélés	11
4. Megvalósíthatósági és biztonságossági vizsgálat	12-14
4.1 Bevezetés	12
4.2 Anyag és módszer	12
4.3 Eredmények	13
4.4 Megbeszélés	14
5. Szubmukózális hegszövet képzés	15-17
5.1 Bevezetés	15
5.2 Anyag és módszer	15
5.3 Eredmények	16
5.4 Megbeszélés	17
6. Humán vizsgálat	18-21
6.1 Bevezetés	18
6.2 Anyag és módszer	18
6.3 Eredmények	20
6.4 Megbeszélés	21
7. Nyelőcső nyálkahártya endoszkópos kimetszése	22-24
7.1 Bevezetés	22
7.2 Anyag és módszer	22
7.3 Eredmények	23
7.4 Megbeszélés	23
8. Összefoglalás	25-29
9. Köszönetnyilvánítás	30
10. Publikációk	31-35
11. Rövidítések jegyzéke	36

1. BEVEZETÉS

A gasztroezofageális reflux betegség (GERD), a kóros kövérség, valamint a Barrett nyelőcső előfordulása drámaian megnőtt az elmúlt húsz év során, különösen a nyugati országokban. Ebből eredően az ezen betegségek patofiziológiájának jobb megértését célzó kutatások gyarapodtak, mégis a kezelési stratégiákkal kapcsolatos viták nem tekinthetők lezártak. Új gyógyszerek, laparoszkópiás sebészeti megoldások, illetve új endoluminális eszközök kerültek bevezetésre. A kezelések eredményei biztatóak, azonban a terápiás költségek még mindig magasak.

1.1 A GERD patofiziológiája

Az alsó nyelőcső szphinkter (LES) és a kardia geometriai felépítése (His szög) a gasztroezofageális reflux fontos gátló tényezői és egyben a sebészeti és endoluminális beavatkozások célpontjai. A LES teljes vagy abdominális szakaszának nyomás- és/vagy hosszcsökkenése refluxhoz vezethet, mivel így csökken a gasztroezofageális gát ellenállása a gyomor magas nyomásával szemben. A súlyos GERD-ben szenvedő betegek esetén az LES “magas nyomású zónája” gyakorlatilag nem létezik vagy jelentősen meggyengült. Amennyiben a LES intraabdominális hossza a kritikus 1-2 cm-re csökken, annak nyomása meredeken leesik és fellép a reflux. Ezen kívül a kardia és fundus izomzatának vagális afferens rostjai általi idegi szabályozás változásai kóros tranzienst LES relaxációt (tLESR) eredményezhetnek.

1.2 A GERD kezelése

A GERD kezelése individualizált, melyet a társbetegségek, a tünetek súlyossága, a gyógyszeres terápiás válasz, valamint funkcionális tesztek eredményei befolyásolnak. A terápiás spektrum az egyszerű életmódváltozástól a Roux-Y bypass-ig terjedően meglehetősen széles.

Az intenzifikált proton pumpa (PPI) terápia általában sikerrel jár, ennek azonban nincs hatása az alkalikus refluxra, valamint a megváltozott anatómiai viszonyokra.

Az antireflux sebészeti megoldás a szövődényes GERD esetén, illetve azon betegek számára ajánlott, akik a gyógyszeres kezelésre nem, vagy csak gyengén reagálnak. Ezen esetek 80-90 %-ában kitűnő tüneti kontroll érhető el. Mindazonáltal, a sebészeti beavatkozás általános anesztéziát és néhány napos kórházi tartózkodást igényel, szövődényekkel járhat, valamint 3-5 % -ban sikertelen marad, nem utolsósorban a járulékos költségek is magasabbak.

A GERD kezelésének endoluminális intervenciója egy viszonylag új és ígéretes koncepció. Figyelembe véve a fentebb leírt kórélettani tényezőket, az endoszkópos terápiás beavatkozások a kóros gastroezofageális refluxot az alábbi módok egyikén

akadályozhatják meg: 1. A kardia túgulékonyosságának és a tLESR módosításával, valamint a tranzienis LES megrövidülésének a megakadályozásával; 2. a LES alacsonyomás megnövelésével vagy 3. a LES hosszának a megnövelésével.

Az eddig publikált endoszkópos antireflux eljárások három csoportra oszthatók: (1) ablációs, (2) injekciós vagy implantációs (3) rögzítéses.

Az **ablációs terápia** lényege, hogy rádiófrekvenciás energia következményeként izomhipertrófia, fibrózis és neurolízis jön létre az LES szintjében. A *Stretta* eszközzel végzett vizsgálatok azonban azt mutatták, hogy ezzel a módszerrel a betegek mindössze 30-40 % -nál lehet pH normalizációt elérni.

Az **injekciós terápiák** alapja, hogy az LES régió különböző rétegeibe egy biológiailag inert anyag kerül bejuttatásra annak érdekében, hogy az LES nyomás megnövekedjen. Az *Enteryx* egy etilén- vinil-alkohol kopolimer dimetil-sulfidban oldott tantalummal. Ezt az anyagot az LES muscularis propria rétegébe injektálják. A *Getekeeper* egy dehidrált hidrogél, melyet az LES submucosájába juttatnak. A *Durasphere* egy cirkónium-oxidral borított pirolitikus karbon gyöngyöket tartalmazó poliszaharid gél szuszpenzió, amelyet a Z-vonal fölé 1 cm-rel injektálnak. Az injekciós eljárások eredményei csalódást okoztak, mivel a tanulmányok mindössze 40 % körüli pH normalizációról számolnak be, valamint számtalan mellékhatást és korai kilökődést is tapasztaltak.

Az **endoluminális fixációs** technikák alapja az öltések, műanyag rögzítők vagy fémkapcsok általi szövetrögzítés. A beavatkozásokat speciális eszközökkel végzik, melyekhez a vizualizációt normál endoszkópokkal vagy magával az eszközzel biztosítják. Az *EndoCinch*[®] eszközt eredetileg a gasztroezofageális junkció (GEJ) magasságában, teljes falvastagságot érintő redők létrehozására alakították ki. Maga a varró egység egy normál flexibilis endoszkóp végéhez csatlakoztatható, amelyben elhelyezkedő egyenes tű segítségével nyolcas öltések kerülnek behelyezésre, majd az öltéseket műanyag rögzítőkkal húzzák feszesre. Multicentrikus klinikai vizsgálatok mindössze 39,7%-os pH normalizációt mutattak 6 hónapos utánkövetéskor, melynek oka a megfelelő hegszövet hiányában a szöveti redők korai szétesése. Az *NDO Plicator* rendszerrel a kardia elülső oldalán a GEJ alatt alakítanak ki nagyobb redőket a serosalis felszínnek egyesítésével. A rendszer egy dugóhúzószzerű szöveti retraktorból, magából a plikátorból, valamint a rögzítő elemekből áll; a vizualizációt egy 6 mm-es flexibilis endoszkóp biztosítja, mely az eszközön keresztül vezethető le. Prospektív, randomizált, multicentrikus klinikai vizsgálatok az esetek 23-30%-ában mutattak pH normalizációt a disztális nyelőcsőben egyéves utánkövetéskor. Az *EsophyX* eszköz a HIS szög fokozásával hivatott növelni az anti reflux barrier effektivitását. A beavatkozást a GEJ szintjében végzik, ahol a teljes falvastagságú szöveti rögzítést számos műanyag „H”-alakú rögzítő biztosítja. A beavatkozás eredménye egy, a nyelőcső körül létrehozott, 200-300 ° kiterjedésű, 3-5 cm hosszú mandzsetta. Az egyéves utánkövetések eredményei mindössze a betegek 37%-ánál

mutattak pH normalizációt. A *Medigus SRS* rendszer egy speciális 15 mm-es flexibilis endoszkóp, mely egy kamerát, egy szövetvastagság mérésére alkalmas szonárt, valamint 5 fémkapcsot tartalmaz, melyek segítségével egy 180 °-os anterior fundoplikáció hozható létre. Az endoszkóp vége az endoszkóp szárához teljesen retroflexióba hozható, mellyel így a gyomorfal a GEJ felett 2-3 cm-rel a fémkapcsok segítségével a disztális nyelőcső falához rögzíthető.

1.3 A kóros kövérség patofiziológiája

A kóros kövérség patofiziológiája meglehetősen komplex, melyben környezeti, viselkedési, genetikai, hormonális és neurotranszmissziós tényezők is szerepet játszanak. Habár a kövérség egyszerűen az energiabevitel és -felhasználás egyensúlyának felbomlása, a fent felsorolt tényezők különböző kombinációja a klinikai manifesztáció heterogenitását okozza. A közelmúlt kutatási eredményei azt mutatják, hogy a genetikai-táplálkozási interakción kívül fontos szerepet játszanak a környezeti és szociális-viselkedési rizikófaktorok, a rossz minőségű táplálékok, krónikus stressz, a terhesség alatti és azt követő környezeti változások, alacsony fizikai aktivitás, valamint a különböző kémiai és gyógyszerészeti anyagok (antipszichotikumok, antidepresszánsok vagy kortikoszteroidok).

1.4 A kóros kövérség kezelése

Ahogy a kóros kövérség patofiziológiájával kapcsolatos tudásunk nő, egyre világosabbá válik, hogy a kóros kövérség kezelése komplex és ezért mindenkor személyre szabottnak kell lennie. A jelenlegi terápiás lehetőségek az egyszerű életmódváltástól a bariátriai műtéti beavatkozásokig terjednek.

A gyógyszeres lehetőségek, úgymint a zsírfelszívódás gátlása, az étvágy csökkentése, teltségérzés fokozása, a hőháztartás befolyásolása szimpatomimetikumokkal, valamint az endocannabinoid rendszer antagonistái gyakran hatástalanok, mivel a betegek viselkedési, pszichés és szocio-gazdasági körülményei nem optimálisak.

A széles bariátriai sebészeti spektrum magába foglalja az állítható gyomorgyűrűt, a "sleeve" gasztrektomiát, jejunioilealis bypass, a biliopankreatikus bypass és a Roux-Y bypass műtéteket. A műtéti beavatkozásokkal kapcsolatos költségek az idők során csökkentek ugyan, de a sebészeti megoldás továbbra is csak nagyon kevesek számára elérhető. Mindemellert a javuló eredmények ellenére a betegek többsége továbbra is elutasító a sebészeti beavatkozásokkal szemben.

Mindezek tükrében rendkívül fontos, hogy a kórosan kövér populáció számára új, az eddigieknél is kevésbé invazív terápiás módszerek kerüljenek kidolgozásra. A kövérség endoluminális terápiája komoly kihívás, mivel nemcsak biztonságosnak és hatékonynak kell lennie, hanem tartósnak és mindezek mellett költséghatékonynak is. Ez a terápiás módszer még mindig gyermekcipőben jár, azonban meglehetősen ígéretes, mind egy

definitív sebészeti beavatkozást megelőző kezelés, bariátriai posztoperatív súlygyarapodás vagy akár primer beavatkozás tekintetében. A jelenleg is fejlesztés alatt álló eszközök a következő kategóriákba oszthatók: (1) térfoglaló eszközök; (2) transzorális endoluminális varró- illetve rögzítő eszközök; (3) gyomor- illetve duodenális protézisek; (4) egyéb technikák.

A gyomor **térfoglaló eszközökkel** végzett terápia a leginkább előnyben részesített világszerte. Ez a népszerűség a beavatkozás viszonylagos biztonságosságával, egyszerűségével valamint árával magyarázható. A gyomorballonok testsúlyt csökkentő hatása egyrészt a mechanikai, másrészt az élettani tényezőkkel kapcsolatos, ugyanakkor a hatás meglehetősen rövid időtartama továbbra is jelentős hátránya a módszernek. A leggyakoribb komplikációk a GERD és a következményes nyelőcsőgyulladás, hányinger, illetve hányás. Az eszköz ezért inkább a kórosan kövér betegek sebészeti beavatkozások előtti súlycsökkentésében játszik szerepet.

A komplex **transzorális endoluminális varró- ill. rögzítő eszközöket** a gyomortérfogat csökkentésére vagy a gasztro-jejunális anasztomózis szűkítésére tervezték. Ezek az eszközök a gyomorban létrehozott új anatómiai helyzetet öltések, műanyag rögzítők, illetve fémkapcsok behelyezésével érik el. Az *Incisionless Operating Platform (IOP)* egy komplex eszköz, mely transzluminális, endoluminális, valamint egyportos sebészeti beavatkozásokat tesz lehetővé. A kövérséggel küzdő betegek esetén alkalmas elsődleges és másodlagos műtétek végzésére is. Az IOP 4 munkacsatornát tartalmaz, melyek közül egy a vizualizációt biztosító, 4,9 mm-es flexibilis endoszkóp, a többi 3 flexibilis műszerek befogadására alkalmas. Az új anatómiai helyzetet speciális szöveti horgonyok rögzítik. Sikertelen gyomor bypass műtéteket követően megközelítőleg 30%-os túlsúlyvesztés (EWL) volt vele elérhető. A *StomaphyX* egy nagyméretű gyomorredő kialakítására tervezett egyszerűhasználatos eszköz. A műtéti vizualizációt egy normál gasztroszkóp biztosítja. Az eszközbe húzott gyomorfal részletet redőbe szedi és nem felszívódó polypropilén rögzítővel stabilizálja. A *TOGA rendszer* nem más, mint egy endoszkópos lineáris varrógép, melynek segítségével "sleeve" gasztrektomia végezhető. A vizualizációt ebben az esetben is egy az eszközön átvezethető gasztroszkóppal végzik. A közölt 6 hónapos eredmények 45%-os EWL-t mutattak.

A fentiek alapján megállapíthatjuk, hogy a transzorális endoluminális varró- illetve rögzítő eszközökkel végzett beavatkozások biztonságosnak tűnnek, a rövidtávú eredmények jónak mondhatók, azonban a hosszú távú eredményesség alapja az új anatómiai helyzet megfelelő hegszövettel való rögzítése.

A **gyomor- illetve duodenális protézisek** csőszerű műanyag eszközök, melyek flexibilis endoszkóp segítségével juttathatók el a célhelyre. Működésük alapja a gasztrointesztinális rendszerből való tápanyagfelszívódás gátlása vagy a gyomor emésztésből való kizárása. Ezen beavatkozások legnagyobb előnye, hogy nem változtatják meg a tápcsatorna anatómiáját, míg a legjelentősebb hátrányuk, hogy rögzítésük nehézkes, migráció esetén vékonybél ileust okozhatnak. A *Valen Tx* eszközt úgy tervezték, hogy a Roux-Y gyomor

bypass-t utánozza. A műanyag csőfólia hossza a terápiás céltól függően változtatható; proximális végét a kardia magasságában teljes falvastagságot érintő "horgonyokkal" rögzítik. Az *Endobarrier* egy 60 cm hosszú, flexibilis, impermeabilis fluoropolymer cső, melyet a duodenum bulbusban rögzítenek egy speciális nitinol gyűrű segítségével. Hatásának alapja az, hogy megakadályozza a táplálék emésztőnedvekkel való érintkezését, valamint felszívódását, mely a Roux-Y gyomor bypass műtétek egyik alapeleme. A rövid távú utánkövetések eredményei 45% EWL-t, valamint szignifikáns HbA1c% csökkenést mutatnak.

Egyéb terápiás lehetőségek közé tartozik a *gyomor elektromos stimulációs terápiája*, mely a gyomor simaizomzatának alacsony energiájú elektromos impulzusok általi ingerlésével teltségérzetet, valamint gasztoparézist eredményez. A gyomor meghatározott területeinek *radiofrekvenciás ablációja* szintén alkalmas lehet a testsúly csökkentésére, mivel a gyomor strukturális és funkcionális változásai étvágycsökkenést eredményezhetnek.

1.5 A Barrett nyelőcső endoluminális terápiái

A nyelőcső nyálkahártyája számára a gyomortartalom tartós jelenléte abnormális környezetet biztosít, mely a nyelőcsőlaphám károsodását, illetve következményes intestinalis metaplasia kialakulását okozza. Ez a nyelőcső adenokarcinóma gyakran vizsgált premalignus állapota. A minimálisan invazív terápiák korában a Barrett nyelőcső és a korai adenokarcinóma kezelése megváltozott. A nyálkahártyát érintő elváltozásoknak különböző endoszkópos terápiás módszerei léteznek: termikus, fotodinamiás, rádiófrekvenciás és endoszkópos nyálkahártya eltávolítás.

A *termikus terápiás* módszerek elektrokoaguláció, neodymium-yttrium-aluminium lézer, illetve argon sugár lézer segítségével a laphám epitel elpusztulását eredményezik, melyet teljes regenerálódás követ. A hő mélységi penetrációja azonban nem jól kontrollált, és ezért akár súlyos komplikációkkal is járhat.

A *fotodinamiás terápia* során egy, a tumorsejtekben felhalmozódó fényérzékenyítő anyagot, valamint lézertényt használnak. A lézertény hatására a sejtekben keletkező nascens oxigén irreverzibilis károsodást okoz. A módszer legnagyobb hátránya az elhúzódó fotoszenzitivitás.

A *rádiófrekvenciás abláció* egy viszonylag új terápiás eljárás, melynek során egy speciális ballonkatéter segítségével szorosan kontrollált radiofrekvenciás energiát közölnek a nyelőcső nyálkahártya érintett területére. Következménye a lamina propria rétegét is meghaladó szöveti pusztulás. A módszer vitathatatlan előnye a szöveti károsodás mélységének precíz kontrollja, azonban jelentős hátránya, hogy hisztológiai vizsgálatra alkalmas szövetmintát nem biztosít.

Az *endoszkópos nyálkahártya eltávolítás* legnagyobb előnye az, hogy a beavatkozás után pontos szövettani vizsgálatra ad lehetőséget. Az endoszkópos nyálkahártya rezekciót (EMR) és az endoszkópos nyálkahártya disszekciót (ESD) a nyálkahártya felületes daganatos elváltozásainak eltávolítására dolgozták ki. Az ESD-t főként a gyomornyálkahártya kimetszésére alkalmazzák, mivel a vékonyabb falú nyelőcső esetén nagyobb a perforáció esélye. Mindkét módszer jelentős tapasztalatot és hosszú tanulási fázist igényel.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Az elmúlt évtizedekben jelentős erőfeszítések történtek a GERD és a kövérség endoluminális terápiáját illetően. A kifejlesztett eszközök nagy része a tartós eredményességet, illetve megbízhatóságot tekintve kudarcot vallott, melynek oka a GEJ anatómiai komplexitása és a célbetegségek patofiziológiája. Az eddigi adatok azt sugallták, hogy a GERD esetén a His szög visszaállítását, illetve a LES nyomásfokozását célzó, a kövérség esetén pedig a restriktív jellegű beavatkozások jelenthetik a megoldást. Mindazonáltal ezen beavatkozások is gyakran sikertelenek maradnak a rögzítés módjának gyengesége miatt.

Munkánk célja egy olyan eszköz és az azzal végzett eljárás kifejlesztése volt, amely alkalmas mind a GERD, mind a kövérség tartós kezelésére. Fő hipotézisünk az volt, hogy a gyomornyálkahártya részleges eltávolítását követő teljes falvastagságú öltések behelyezése alkalmas egy új, hatásos és tartós anatómiai helyzet kialakítására, ugyanakkor biztonságosan elvégezhető. Feltételeztük továbbá, hogy a gyomornyálkahártya eltávolításának módszere, az eszköz módosítása után, alkalmas Barrett nyelőcső esetén a nyálkahártyájának eltávolítására is. A munka részletes céljai a következők voltak:

Egy komplex eszköz kifejlesztése, mely alkalmas a gyomor nyálkahártyájának célzott eltávolítására, valamint teljes falvastagságú öltések behelyezésére. Ex vivo és in vivo állatkísérletes modelleken kívántuk optimalizálni az eszköz paramétereit, illetve az operációs módszert.

Az első kísérletsorozat eredményeit figyelembe véve kialakítani az eszköz, és a beavatkozások, véglegesnek mondható, második generációját. Túlélő állatkísérletes modelleken, a GEJ tágulékonyosságának, valamint a kialakított gyomorszűkület méretének változásával igazolni kívántuk a beavatkozás hatékonyságát és tartósságát. Szövetteni vizsgálatokkal kívántuk meghatározni a szövetegetés és a keletkezett hegyszövet mértékét.

A műtéti beavatkozás hatékonyságának növelése érdekében annak lehetőségét kutattuk, hogy hogyan lehet a kialakított új anatómiai helyzet tartósságát növelni. Különböző hipotóniás oldatok hegyszövet indukáló hatását vizsgáltuk túlélő állatkísérletes modelleken.

Az első humán kísérleti tanulmány keretében vizsgálni a beavatkozás biztonságosságát és megvalósíthatóságát mind GERD, mind kóros kövérséggel küzdő betegeken. A műtét hatásosságának vizsgálata különböző paraméterek (pl. nyelőcső pH, túlsúlyvesztés, életminőség javulás stb.) mérésének segítségével.

Barrett nyelőcső esetén, a kimetsző eszköz módosított változatával, a nyálkahártya eltávolítás lehetőségének vizsgálata és arra alkalmas műtési technik kidolgozása.

3. AZ ÚJ ESZKÖZ ÉS MÓDSZER KIALAKÍTÁSA

3.1 Bevezetés

A munka első fázisában egy komplex eszköz és a beavatkozás kidolgozására került sor. A cél az volt, hogy egyetlen eszközzel képesek legyünk a GEJ területén mind nyálkakahártya eltávolításra, mind pedig a sebágyakba teljes falvastagságot érintő öltések behelyezésére. Két különböző beavatkozást terveztünk meg: a GERD esetén a GEJ alaptónus fokozását; a kóros kövérség kezelésére egy kis, szűkített kimenetű, proximális helyzetű gyomortasak kialakítását. A munka ezen fázisában a hangsúly a beavatkozások kivitelezhetőségén, biztonságosságán, a kialakított anatómiai helyzet megbízhatóságán volt.

3.2 Anyag és módszer

Az eszköz

Az első generációs eszköz a nyelöcső tágitására is alkalmas, markolattal, szárral és a végén egy komplex operációs fejjel rendelkezett, mellyel lehetőségünk volt mind a nyálkakahártya eltávolítására, mind öltések behelyezésére. A műtét vizualizálását a nyéltől az operációs fejig futó csatornán egy 5mm - 6.5mm átmérőjű flexibilis endoszkóp biztosította.

Ex vivo kísérletek

Első lépésben disznó nyelöcsövön és gyomron vizsgáltuk a nyálkakahártya kimetszés megvalósíthatóságát. Ezt követően mind az eszközön, mind a műtėti módszeren finomításokat végeztünk szervdonációk során eltávolított humán nyelöcsövön és gyomron. A beavatkozás pontosságának meghatározásához szövettani vizsgálatokat is végeztünk. Ezen kívül modelleztük a lehetséges intraoperatív komplikációkat.

In vivo akut kísérletek

A protokoll a Creighton University Institutional Animal Care and Use Committee által került elfogadásra (IACUC PN-0785). A kísérleteket disznókon (*Sus scrofa domesticus*, ssp. Large white) (n=7), (22.5-26.3 kg) végeztük. Célunk az eszköz megbízhatóságának, valamint a műtėti módszerek valós körülmények közötti megvalósíthatóságának, a túlélő állatmodelleket megelőző, vizsgálata volt.

Túlélő kísérletes modell

A kidolgozott műtėti módszerek hatékonyságának vizsgálatára páviánokon (*Papio hamadryas*) került sor. A protokoll a Creighton University Institutional Animal Care and Use Committee által került elfogadásra (IACUC PN-1161). Összesen 12 állat (6 antireflux, 6 kövérség) került bevonásra. A beavatkozást követően az állatok 8 héten át emelt kalóriatartalmú, folyékony tápszert kaptak a műtėti terület védelme érdekében. Az

eutanáziát követően a műtéti terület részletes megtekintése után szövettani vizsgálatra is sor került.

A beavatkozások

Az antireflux beavatkozás főbb lépései a következők voltak: általános anesztéziát és intratracheális intubációt követően az eszközt a gyomorba vezettük, majd azon keresztül egy 6 mm-es flexibilis endoszkóp segítségével vizualizáltuk a műtéti területet. Az eszközt a nagygörbületi oldalra fordítva, közvetlenül a GEJ alatt, 3 egymást követő lépésben, egy-egy nyálkahártya darabot eltávolítottunk, miután a submukózát 15 ml 1:200.000 adrenalin oldattal infiltráltuk hemosztázis céljából. A sebágyakba helyezett öltésekkel, majd azok szem ellenőrzése mellett egy műanyag rögzítő segítségével végzett megfeszítésével alakítottuk ki az új anatómiai helyzetet.

A kövérség elleni beavatkozáshoz a fenti kimetszés-öltés ciklust 3x ismételtük meg a nagygörbület mentén, melynek eredményeként így egy függőleges, a nyelőcső hossz tengelyébe eső kis csőgyomrot alakítottunk ki egy szűk kimenettel.

3.3 Eredmények

Ex vivo

Összesen 104 nyálkahártya kimetszést és 55 öltésbehelyezést végeztünk. Az operatív fej öblének és a vízszintes pengének köszönhetően a kimetszett szövetdarabok méretüket tekintve konzisztensek voltak. 3(2.9%) esetben gyomorperforáció történt. Az öltések szöveti mélysége minden alkalommal megfelelő volt, azonban 8 (14.5%) esetben az eszköz rosszul működött. Az öltésbehelyezés biztonságosnak volt mondható, mivel a teljes falvastagságot érintő öltések ellenére a modellezett szomszédos szövetekben sérülést nem észleltünk. Ezen eredmények alapján az in vivo kísérletek előtt az eszközön változtatásokat végeztünk.

In vivo kísérletek

A beavatkozások során összesen 82 nyálkahártya kimetszés-öltésbehelyezés ciklus történt. Jelentős vérzést nem tapasztaltunk. A túlélő kövérségi csoportban egy gyomorperforációt észleltünk, melyet sikeresen zárni tudtunk az eszköz segítségével behelyezett öltésekkel, ezt követően szövödmény nem jelentkezett. Az átlagos műtéti idő és becsült vérvesztés az antireflux csoportban 85 perc (60-110 perc) és 13 ml (5-50 ml), míg a kövérségi csoportban 289 perc (258-390 perc) és 31 ml (25-50 ml) voltak. A behelyezett öltések az esetek 65%-ában voltak teljes falvastagságúak. A túlélő modellek közül mindössze 3 (25%) esetben volt a beavatkozás sikeresnek tekinthető. Egy állat egy alkalommal melénás székletet ürített, terápiás következmény nélkül. Az átlagos súlyváltozás az utánkövetés végére +0,3 kg és +1,6 kg voltak a reflux és kövérségi csoportokban. A 19 állat egyikénél sem találtunk a szomszédos szövetekben sérülést.

3.4 Megbeszélés

Az első ex vivo tesztek a nyálkahártya eltávolítására és öltésbehelyezésre alkalmasnak mutatták az eszköz prototípusát.

Az in vivo állatkísérletek alapján általánosságban az eszköz és a kidolgozott műtéti módszer megvalósíthatónak és biztonságosnak volt mondható. Az eltávolított nyálkahártya részletek mérete azonban eltérőnek bizonyult és az öltések mélysége sem volt állandó. A kövérségi beavatkozás az elfogadhatónál lényegesen több erőfeszítést és időt igényelt.

Az eredmények alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a megfelelően nagy nyálkahártya kimetszés, valamint konzisztens, teljes falvastagságú öltések érdekében két külön - nagyobb vágó- és varró fejjel felszerelt - eszközre van szükség. A kövérségi beavatkozás műtéti idejének csökkentése miatt is elkerülhetetlen volt a módosítás.

4. MEGVALÓSÍTHATÓSÁGI ÉS BIZTONSÁGOSSÁGI VIZSGÁLAT

4.1 Bevezetés

Az első túlélő állapotmodell kísérleti eredménye világossá tette, hogy egy biztonságos, hatékony és viszonylag egyszerű beavatkozáshoz mind az eszközön, mind a műtéti módszeren változtatások szükségesek. Ennek megfelelően két különböző eszköz kialakítására került sor. A kövérség kezelésére tervezett beavatkozás is egyszerűsítésre került. A túlélő modelles kísérletet úgy terveztük meg, hogy az új eszközök és műtéti módszer biztonságosságát, hatékonyságát és alkalmasságát vizsgálhassuk.

4.2 Anyag és módszer

Az új eszköz

A nyálkahártya vágó- és varrógép hasonló felépítésűek voltak. Mindkettő egy 60 Fr-es nyélből, flexibilis szárból, valamint egy operációs fejből állt, melyeken a korábbiakhoz hasonlóan egy 6 mm-es flexibilis endoszkóp volt átvezethető. A vágóeszköz operációs feje szélesebb és hosszabb lett csakúgy, mint a varrófej, melyben 2, egymástól 1 cm-re lévő, 2/0 Prolene varróanyaggal felszerelt körtű biztosította az öltések behelyezését.

A GEJ tágulékonyságának vizsgálata

Az antireflux beavatkozások hatékonyságának vizsgálatához, a GEJ tágulékonyságának mérésére egy, az üreges szervek nyomás-térfogat mérésére kifejlesztett eszközt (Barostat (G&J Electronics Inc, Toronto, Ontario, Canada)) alkalmaztunk a beavatkozások előtt és után.

Állatok

Összesen hét kutya (*Canis lupus familiaris*)(15 kg-17,5kg) került bevonásra. A beavatkozásokat a Creighton University Institutional Animal Care and Use Committee által elfogadott protokoll alapján végeztük. (IACUC PN-0813).

Beavatkozás

Négy állatot antireflux műtéti módszerrel, három állatot a kövérség műtéti módszerével operáltunk meg. A propofollal indukált, majd 2%-os Isofluránnal fenntartott általános anesztézia bevezetése után a műtéteket az állatok jobb oldalfektetésében végeztük. Az antireflux műtét előtt a Barostat műszer segítségével meghatároztuk a GEJ tágulékonyságát. Ezt követően a vágóeszközt levezettük, majd a 6 mm-es flexibilis endoszkóp által vizualizált műtéti területen elvégeztük a nyálkahártya kimetszéseket úgy, hogy azok a nagygyömbületi oldalon közvetlenül a GEJ alá essenek. A nyálkahártyának a gyomor izmos falától való felemelését 14-21 ml 1:100.000 adrenalin tartalmazó 40%-os dextróz oldat szubmukózális injekciójával végeztük. Összesen 3 kimetszést végeztünk,

melynek eredményeként egy összefüggő, nyálkahártyától megfosztott terület jött létre a GEJ nagyörbületi oldalán.

A vágóeszköz eltávolítását követően a varróeszköz került levezetésre, melynek segítségével két-két öltést helyeztünk be a sebágy proximális és disztális harmadában. Az öltéseket műanyag rögzítőkkal feszítettük és fixáltuk.

A beavatkozás hasonló volt a kövérség műtét esetén is, azzal a különbséggel, hogy a kimetszések proximális széle a GEJ alatt kb. 2 cm-rel helyeztük el, valamint az öltéseket egymástól távolabb, a denudált terület szélén vezettük a fokozottab szűkítő hatás érdekében.

A beavatkozásokat követően az állatok 500 ml szubkután folyadékot, majd 24 órán keresztül szájon át semmit sem kaptak. Az első posztoperatív naptól az eutanáziáig napi háromszor magas fehérjetartalmú, hyperkalóriás, pürésített táplálásban részesültek.

Ae eutanáziára a 8. posztoperatív hét végén, a kontroll endoszkópiák és az antireflux beavatkozáson átesett állatok esetén, a Barostat méréseket követően került sor iv. nátrium-pentobarbitál adásával. A gyomrot a disztális nyelőcsővel együtt eltávolítottuk makroszkópos és szövettani vizsgálat céljából.

4.3 Eredmények

Intra- és posztoperatív komplikáció egyetlen esetben sem történt. Az átlagos műtéti idő az antireflux beavatkozás esetén 197 perc (155-240 perc), míg a kövérségi műtét esetén 158 perc (145-180 perc) volt. A becsült átlagos vérvesztés mindkét csoportban minimális volt: 15 ml (10-25 ml, GERD); 17 ml (12-30 ml, kövérség). Az antireflux műtétet követően az átlagos testsúlyváltozás -0.13 kg, míg a kövérségi beavatkozás esetén +0.5 kg volt. Posztoperatív vérzést nem észleltünk. Néhány állat esetén az első 10 posztoperatív napon étvágytalanság jelentkezett, ami később megszűnt. Nyelési nehezítettségre utaló jelet, úgymint nyáladzást, öklendezést vagy regurgitációt nem észleltünk. A végső endoszkópiás vizsgálat során nyelőcső- vagy gyomorsérülés nem igazolódott, a kialakított anatómiai helyzet megtartott volt. A kövérségi műtéten átesett állatok esetén a proximális gyomorszűkület átlagos mérete 8.6 mm, az antireflux beavatkozást követően 14 mm volt. A Barostat mérések a GEJ megfelelő tágulékonyságcsökkenését mutatták, hasonlóan ahhoz, mint az a Nissen fundoplikáció után látható.

A hasüregben perforációra illetve környező szöveti sérülésre utaló jel nem volt egyik állat esetén sem. A GEJ magasságában a szerózális oldalon 6 állat esetén észleltünk enyhe fibrózist. A behelyezett 20 műanyag öltésrögzítő elemből 19 a helyén volt.

A szövettani vizsgálatok során a keletkezett hegszövet minden esetben a szubmukózára lokalizálódott, azonban csak néhány helyen érte el a teljes vastagságot. A hegszövet a kövérségi beavatkozásokon átesett kutyák esetén átlagosan a körfogat 42%-ára terjedt ki.

4.4 Megbeszélés

A GEJ tágulékenységének csökkentésével, illetve a proximális gyomor szűkítésével endoluminális antireflux, illetve kövérségi műtéteket végeztünk szövődménymentesen összesen hét kutyán. A munkánkkal bizonyítottuk, hogy az általunk kidolgozott eszközök és műtéti módszerek alkalmasak a gyomornyálkahártya biztonságos eltávolítására és azt követő öltések behelyezésére. A GEJ tágulékenységének szignifikáns csökkenése, valamint a kialakított megfelelő proximális gyomorszűkület azt mutatták, hogy az eljárások alkalmasak lehetnek a GERD, valamint a kövérség endoluminális kezelésére. A keletkezett hegszövet mennyisége kielégítő volt, azonban úgy láttuk, hogy a beavatkozások tartósságának biztosításához jelentősebb hegesedésre van szükség. Arra a következtetésre jutottunk, hogy megoldásként egy olyan injektábilis anyag használata jöhet szóba, mely robusztus hegszövet képződést idéz elő.

5. SZUBMUKÓZÁLIS HEGSZÖVET KÉPZÉS

5.1 Bevezetés

Az öltéseket, kapcsokat vagy egyéb rögzítőket alkalmazó antireflux és bariátriai endoluminális beavatkozások eredményei biztatóak, azonban nem vetélkedhetnek a jelenlegi sebészeti beavatkozások eredményeivel.

Hipotézisünk az volt, hogy az általunk alkalmazott műtéti módszer tartósságához jelentős mennyiségű szubmukózális hegyszövet elengedhetetlen. Fontosnak tartottuk, hogy a hegyesedés a szubmukózában alakuljon ki, ne pedig a muscularis propria rétegében vagy a teljes falvastagságot érintően, hogy a tágitásra nem reagáló szűkület kialakulását elkerüljük.

Hipertóniás oldatok szubmukózális injekciója az epiteliális mirigyek degradációjával és a kapillárisok elzáródásával járó heveny nyálkahártya pusztulást okozhat már a beadás napján. Az ilyen jellegű pusztulást a szubmukózára terjedő hegyszövet kialakulása kíséri, mely csökkenti a szöveti tágulékonyt. Ezen munka célja különböző hipertóniás oldatok szubmukózális hegyesedést kiváltó hatásainak vizsgálata volt.

5.2 Anyag és módszer

Előzetes vizsgálat

A protokoll a Creighton University Institutional Animal Care and Use Committee által került elfogadásra (IACUC MCL-0976). Az előzetes vizsgálatot két törpesertésen (*Sus scrofa domesticus*) (21.4 and 24.4 kg) végeztük annak eldöntésére, hogy a 4.2%-os hipertóniás sóoldat (HTS) vagy az 50%-os dextróz (D50W) hatására jelentkezik-e nagyobb fokú szubmukózális hegyesedés.

Az állatok intratracheális narkózisát követően felső median laparotomiát végeztünk. A nagyörbület mentén ejtett gasztrotomia segítségével exploráltuk a gyomrot. A gyomrok szubmukózális rétegébe előre meghatározott helyeken a nyálkahártya vágóeszközzel 3, 6, és 9 ml-t injektáltunk a fenti hipertóniás oldatokból. Mindkét gyomorból további két helyen 9 ml-nyi injekció beadását követően a nyálkahártyát eltávolítottuk. Kontrollként további 1-1 helyen fiziológiás sóoldatot jutattunk a szubmukózába, melyet a nyálkahártya kimetszése követett. Az injekciós helyeket a serosalis oldalon jelöltük. A gyomorfalat, majd a hasfalat is zártuk. Az állatok 8 hétig normál táplálékot kaptak. Az eutanáziát követően az injekciós helyeket kimetszettük, majd 18 órán át 10%-os formalin oldatban fixáltuk. Ezt követően minden szövetmintát 3 mm-es blokkokra vágtunk, majd minden blokkból miliméterenként egy metszet készült. A injekciók helyén keletkezett hegyszövet mennyiségét, hematoxilin-eosin és trichrome festést követően, a szövettani metszetek felhasználásával határoztuk meg.

Hipertóniás sóoldat vizsgálata

Az előző pilot vizsgálat eredményei alapján egy második kísérletsort végeztünk 3 házisertésen (*Sus scrofa domesticus*) a HTS fibrózist provokáló hatásának pontosabb megértéséhez. A protokoll az Indiana University Institutional Animal Care and Use Committee által került elfogadásra (IACUC PN-3696). Mindhárom állaton azonos beavatkozást végeztünk. A HTS injekciókat gasztroszkópon keresztül minden alkalommal a fundus, korpus és antrum előre meghatározott területére adtuk. Első lépésben 10 ml, néhány csepp metilénkékkel színezett 4.2%-os HTS-t injektáltunk a gyomor szubmukózájába. A 14. posztoperatív napon végzett kontroll vizsgálat során hegesedés szabad szemmel nem volt látható, ezért a korábbi helyek mellé 15 ml 5%-os HTS-t injektáltunk. A 30. posztoperatív napon 20 ml 7.2%-os HTS-t injektáltunk a korábbiak mellé, mivel egyik helyen sem volt látható 1 cm-nél nagyobb átmérőjű heges terület.

A posztoperatív 60. napon mindhárom állat eutanáziáját követően a gyomrot eltávolítottuk és tapintás, valamint megtekintés alapján az injekciós helyet jelöltük, majd az érintett helyeket kimetszettük. A specimeneket 5 napig 4%-os formalinban fixáltuk. A szövetdarabokat 3 mm-es blokkokra vágtuk, majd minden blokk középső harmadából szövettani metszett készült. A metszeteken látható hegszövet mennyisége hematoxilín-eosin festés után került megállapításra.

5.3 Eredmények

Előzetes vizsgálat

Intraoperatív vagy posztoperatív komplikáció nem történt. Egyik oldat 3 ml-nyi szubmukózális injekciója sem okozott fibrózist. A hegszövet mennyisége 6 és 9 ml-nyi injekció után nem mutatott szignifikáns különbséget sem a HTS, sem a D50W esetében ($p=0.683$ és $p=0.75$). Azonban a HTS nagyobb mennyiségű hegszövetet eredményezett. (1. Táblázat)

1. Táblázat. Hegszövet térfogata a különböző hipertóniás oldatok esetén

Injektátum mennyisége (ml)	3 ml	6 ml	9 cc.
Oldat			
HTS	0 mm ³	197 mm ³	138 mm ³
DW50	0,05 mm ³	28,5 mm ³	16,5 mm ³

Azon területeken, ahol a hipertóniás oldat szubmukózális injekcióját nyálkahártyakimetszéssel kombináltuk, a keletkezett hegszövet térfogata 101.5 mm³ (HTS) és 62.5 mm³ (D50W) volt. A hegszövet az esetek 100%-ában a szubmukózális rétegben alakult ki.

Hipertóniás sóoldat vizsgálata

Összesen 20 (74%) injekciós területet (fundus n=6, korpus n=6, antrum n=8) sikerült vizuálisan, illetve tapintás által azonosítani. A 4.2%-os és 7.2%-os oldatokkal végzett injekciós helyek közül 8-8, az 5%-os oldattal infiltrált 9 területből mindössze 4-et sikerült észlelni. Az átlagos hegszöveti térfogat a 4.2%, 5% és 7.2%-os oldatok injektálása után 123 mm³, 178 mm³ és 354 mm³ volt. Mindazonáltal a különbség nem volt szignifikáns, habár a 20 ml 7.2%-os HTS adására több hegszövet keletkezett, mint 10 ml 4.2%-os esetén ($p < 0.07$). A hegszövet az esetek 88.9%-ában a szubmucosában keletkezett.

5.4 Megbeszélés

Vizsgálataink igazolták, hogy a HTS szubmukózában kifejtett hegszövetképző hatása erősebb a D50W oldaténál. Az eredmények azt mutatták, hogy nagyobb mennyiségű és koncentrációjú HTS oldat nagyobb mennyiségű hegszövet képződését okozza.

A különböző koncentrációjú HTS oldat adását követően jelentkező hegesedés mértéke azonban nem volt szignifikáns, valószínűleg a minta kis mérete miatt. Nem kizárható, hogy a nagyobb mennyiségű hegszövet az alkalmazott oldat nagyobb volumenének és a beadástól az eutanáziáig eltelt rövidebb időnek köszönhető, bár a fibrotikus szövet minősége azonos volt minden esetben. Igazoltuk, hogy a vágóeszköz képes a hipertóniás oldatot precízen a szubmukózába juttatni és kizárólag ott következményes hegesedést okozni.

Úgy tűnt, hogy a hipertóniás sóoldat optimális egy erős szubmukózális hegszövet kialakítására, mely kulcsa lehet az általunk kidolgozott endoluminális beavatkozások tartósságának növelésére.

6. HUMÁN VIZSGÁLAT

6.1 Bevezetés

A sikeres, túlélő állatkísérletes modelleken végzett megvalósíthatósági és biztonságossági vizsgálatot követően számos további akut állatkísérlet történt a beavatkozás műtétechnikai részleteinek finomítására. Kisebb változtatások az eszközökön is végrehajtásra kerültek. Az első humán beavatkozás célja a beavatkozás biztonságosságának, illetve kivitelezhetőségének bizonyítása volt.

6.2 Anyag és módszer

Betegek

A vizsgálatba, panaszokat okozó GERD-ben szenvedő, valamint $>35 \text{ kg/m}^2$ BMI-vel rendelkező betegek kerültek bevonásra. A betegek saját kontrolljukként szolgáltak. A beválasztási és kizárási kritériumok a következők voltak:

Beválasztási kritériumok

GERD betegek esetén: PPI megvonás mellett panaszokat okozó GERD erőzív vagy nem erőzív nyelőcső gyulladással; PPI függő panaszmentesség; 7 napos gyógyszermentesség után mért $\text{pH} \leq 4 >4\%/24$ óra; betegek, akiknél PPI szedés mellett a Heartburn Related Quality of Life (HRQL) <10 , PPI nélkül >15 .

Kórosan kövér betegek esetén: BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$ vagy ha a testsúly legalább 5 éve 45 kg-mal meghaladja az ideálisat.

Kizárási kritériumok

Terhesség; életkor < 18 életév; ASA ≥ 3 ; nyelési nehezítettség foka ≥ 2 (hetente 1-2 alkalommal nyelési nehezítettség); PPI szedés melletti Los Angeles C,D nyelőcsőgyulladás; megelőző műtét a nyelőcsővön; megelőző endoluminális GERD beavatkozás; szívelégtelenség vagy beültetett műbillentyű; bármely olyan alapbetegség vagy állapot, mely egy általános sebészeti beavatkozás kontraindikációja lehet.

A GERD betegek speciális kizárási kritériumai: kisebb, mint 30 Hgmm nyomás vagy 20% „dropped waves” a nyelőcső bármely magasságában; rekeszsérv $> 2 \text{ cm}$; $\text{pH} < 4\% > 15\%$ vagy ha a DeMeester pont > 50 .

A kórosan kövér betegek speciális kizárási kritériumai: achalasia, SLE, autoimmun betegségek, mentális alkalmatlanság.

Preoperatív diagnosztika

Minden potenciális jelölnél anamnézis, fizikális- és laborvizsgálat, illetve felső tápcsatornai endoszkópia történt. A GERD betegek esetén ezt nyelőcső pH mérés és manometriás vizsgálat, valamint a HQRL kérdőív kitöltése egészítette ki. A bariátriai

betegeknél IWQOL (Impact of Weight on Quality of Life) kérdőív, valamint pszichológiai felmérés is történt.

Eszköz

A vágóeszköz operációs fején – a könnyebb levezethetőség érdekében – kisebb változtatás történt csakúgy, mint a varrógép nyelén az egyszerűbb alkalmazhatóság céljából.

Beavatkozás

Az első lépések mindkét beavatkozástípus esetén azonosak voltak. A betegeket az általános anesztézia bevezetése után jobb oldalfekvő helyzetben rögzítettük. Felső tápcsatornai endoszkópiát követően a nyelőcsövet 60 Fr bougie-val előtágítottuk. A könnyebb orientáció kedvéért a gyomor kisgörbületi oldalát kauterrel megjelöltük.

Antireflux beavatkozás

A vágóeszköz operációs fejét a GEJ-en túlrá helyeztük. A műtési terület vizualizálására egy, az eszközön át levezetett 6 mm-es flexibilis endoszkópot alkalmaztunk. Az operációs fejet közvetlenül a GEJ alatt a nagygörbületi oldalra fektettük, -500 Hgmm vákuum segítségével a nyálkahártyát a vágóeszközben rögzítettük, majd 4.2 %-os HTS és 1:100.000 adrenalin oldat szubmukózába injektálásával elemeltük a gyomor izmos falától. A nyálkahártyadarabot kimetszettük, majd a vágófejből eltávolítottuk. A folyamatot még 2x megismételtük, így egy összefüggő denudált terület jött létre a GEJ alatt.

Ezt követően a varrógép került levezetésre. Az operációs fejet a nyálkahártyafosztott terület egyik oldalára fektetve behelyeztük az első, majd az eszközt a sebágy másik széléhez átforgatva a második öltéseket is. Az eszközt eltávolítottuk. A fonalak párba rendezése után vizuális kontroll mellett az öltéseket a műanyag rögzítők segítségével megfeszítettük és fixáltuk.

Kóros kövérség beavatkozás

A kórosan kövér betegek esetén a beavatkozás kis változtatásokkal került kivitelezésre. A nyálkahártya kimetszések 2 cm-rel a GEJ alatt történtek, valamint az öltések egymástól távolabb kerültek azért, hogy megfelelő méretű szűkület alakuljon ki. A kisgörbület mentén HTS oldatot injektáltunk a szubmukózába, hogy a kimetszések szintjében egy 360⁰-os heges gyűrű képződjön.

Posztoperatív időszak

A betegeket intenzív osztályra helyeztük 12 órás megfigyelés céljából. A hasi szabad levegő jelenlétének kizárására azonnali mellkas röntgen felvétel készült. Extubáció előtt a betegek az öklendezés és hányás lehetőségének csökkentésére 8 mg iv. ondansetron adásában részesültek. Az első posztoperatív napon gasztrografinos nyelészvizsgálat történt a nyelőcső- vagy gyomorperforáció kizárása céljából.

A betegek folyékony étrendet tartottak, valamint 2x40 mg omeprazolt szedtek 30 napon át.

Utánkövetés

Az adatok rögzítését és a betegek utánkövetését “study nővér” végezte az 1. és 14. posztoperatív napon, majd az 1., 3., 6., 12., 18. és 24. hónapban.

6.3 Eredmények

Vizsgálati alanyok

A vizsgált 14 betegből 8 került beválasztásra (5 kórosan kövér, 3 refluxbeteg). Az eredetileg 8 beválasztott beteg közül 1 kizárásra került, miután az anatómiai viszonyok miatt többszöri próbálkozásra sem lehetett a felső nyelőcsőszfinkert megfelelően feltágítani. A 3 refluxbeteg közül kettő esetében a beavatkozást nem tudtuk teljes egészében elvégezni az eszköz hibája vagy egyéb technikai nehézségek miatt. Ezen betegeket szintén kizártuk a vizsgálatból. A maradék 5 beteg esetén a 24 hónapos utánkövetés megtörtént, miután a beavatkozás teljesnek volt tekinthető.

Beavatkozás és utánkövetés

Intraoperatív vérzés, illetve perforáció nem történt. A beavatkozások időtartama 90 perc és 285 perc között volt.

Beteg # 4 (obez): intraoperatív komplikáció nem történt. A preoperaív kivizsgáláskor észlelt 2 cm-es hiatus hernia a 6, 12 és 18 hónapos kontroll endoszkópia során nem volt észlelhető. A kétéves kontroll során 67%-os túlsúlycsökkenést, valamint vérnyomásnormalizációt tapasztaltunk.

Beteg # 5 (obez): a beavatkozás során komplikáció nem történt. Mindazonáltal a műtéti felvételt megnézve világosan látszott, hogy a kialakított szűkület 8 mm volt a kívánatos 5-6 mm-rel szemben. A betegnél a 6 és 12 hónapos kontrollnál súlyvesztést még nem tapasztaltunk, azonban a 24 hónapos kontrollnál 12 %-os túlsúlycsökkenést mértünk.

Beteg # 6 (obez): a beavatkozás megfelelően sikerült intraoperatív komplikáció nélkül. Az utánkövetés első 18 hónapjában csökkenő gyakorisággal nyelési nehezítettsége jelentkezett, mely spontán megszűnt. A kiindulási magas vérnyomása normalizálódott. A kétéves kontroll során 34%-os túlsúlyvesztése volt.

Beteg # 7 (obez): a beavatkozás eseménytelenül zajlott, azonban az extubációt megelőzően többször hányt. A közvetlenül a beavatkozás után készült mellkas röntgenfelvételen kóros nem mutatkozott, a műtét másnapján szabad hasi levegő jelent meg mindkét rekeszfél alatt, ugyanakkor a betegnek panasa nem volt. Az exploratív laparoszkópia és intraoperatív endoszkópia során perforációra utaló jelet nem észleltünk. A posztoperatív 9. napon a beteg szédült, többször hányt. A 18 hónapos kontroll endoszkópia során normál anatómiai helyzet igazolódott, a betegnél súlyvesztés nem történt.

Beteg # 8 (GERD): a beavatkozás eseménytelenül zajlott. A beteg preoperatív HRQOL-je 19, a DeMeester pontja 44 volt. A féléves utánkövetéskor a HRQOL 10-re, a DeMeester pont 16-ra csökkent. A 12 hónapos kontroll során pH mérés a műszer meghibásodása miatt nem történt, az endoszkópia során patológiás eltérés nem volt látható. A műtétet követő 18. hónapban abbahagyta a PPI szedését. A kétéves kontroll során mért DeMeester pont normál tartományba került, a HRQOL-ja 9 volt.

6.4 Megbeszélés

Az elvégzett beavatkozások biztonságosnak bizonyultak. Mind a GERD, mind az obez betegek esetén a kívánt anatómiai helyzet kialakítható volt az eszközök használatával. Az első eredmények alapján az általunk kidolgozott beavatkozás alkalmas lehet mindkét betegcsoport kezelésére.

Az első humán vizsgálat során hasznos tapasztalatokra tettünk szert az eszköz levezetésével és a betegeknek a műtéthez szükséges optimális fektetésével kapcsolatban. A beavatkozás sikerének egyik kulcsa a korai öklendezés és hányás megelőzése, mert ezek az öltések meglazulásához és eredménytelenséghez vezethetnek.

A 24 hónapos utánkövetés biztató eredményeket hozott mindkét betegcsoport tekintetében. Mindazonáltal hosszabb utánkövetés és nagyobb esetszám szükséges a beavatkozás standardizációjához és a hatékonyság igazolásához.

7. NYELŐCSŐ NYÁLKAHÁRTYA ENDOSZKÓPOS KIMETSZÉSE

7.1 Bevezetés

Tartósan fennálló GERD a nyelőcső nyálkahártya metaplasziáját okozhatja, melynek eltávolítása szükségesszerűvé válhat a malignus elváltozások megelőzésére vagy a már kialakult in situ carcinoma kezelésére. A metaplasztikus nyálkahártyakimetszés előnye, hogy pontos szövettani kiértékelést tesz lehetővé és egyben terápiás beavatkozást is jelenthet. A jelenleg alkalmazott eljárások egyik legfőbb hátránya, hogy meglehetősen időigényesek, valamint az, hogy a módszer nehezen elsajátítható. Célunk az volt, hogy az általunk kidolgozott nyálkahártyakimetsző eszközzel szerzett tapasztalatokat felhasználva egy olyan eljárást dolgozzunk ki, mely alkalmas a nyelőcső-nyálkahártya biztonságos, egyszerű és kevés komplikációval járó eltávolítására. Ezen tanulmány célja az volt, hogy az eszköz első prototípusával igazoljuk az eljárás kivitelezhetőségét, valamint biztonságosságát.

7.2 Anyag és módszer

Az eszköz

Az eszköz általános felépítése hasonló a korábban ismertetett kimetsző eszközhöz; egy markolat, egy flexibilis szár és egy operációs fej alkotja. Az eszköz nyelőcsőbe levezetését, valamint a beavatkozás vizualizálását az eszközön átvezethető 4.8-5.5 mm flexibilis endoszkóp biztosítja.

Beavatkozás

A beavatkozás fő lépései a következők voltak: a nyelőcsőben a célterület kijelölése elektrokauter segítségével. Az eszköz levezetése és a kívánt területre helyezése után, a biztonság növelésére, valamint a megfelelő vérzéscsillapításra a nyálkahártya elemelése a 1:100.000 adrenalin oldat szubmukózába injektálásával. Ezt követően történt a vízszintes mozgású penge aktiválásával a nyálkahártya kimetszése. A minta az eszközzel együtt eltávolításra került szövettani vizsgálat céljából.

Ex vivo kísérletek

Az első kísérleteket sertés, kutya, pávián és humán nyelőcsőveken végeztük. A humán nyelőcsővek a Nebraska állam szervdonációs programjának keretein belül kerültek begyűjtésre. A kísérletek célja az in vivo kísérletek előtt a nyálkahártya kimetszés teljességének és a metszési sík mélységének vizsgálata volt. A kimetszett nyálkahártya részletek szövettani feldolgozásra kerültek, melynek során minden mintából 15 metszet készült.

In vivo kísérletek

Az in vivo kísérleteket 3 állaton (1 kutya, 2 sertés) végeztük, melyek két, már korábban elfogadott protokoll végén (IACUC PN-0659 és PN-701) kerültek bevonásra. Összesen 6 kimetszés történt a beavatkozás biztonságosságának és hatékonyságának felmérésére. A sertések esetén a GEJ-től a nyelőcső felső harmadáig laparoszko-pos myotomiát végeztünk az eszköz számára megfelelő méretű lumen biztosítása érdekében.

7.3 Eredmények

Ex vivo kísérletek

Az eszköz alkalmasnak bizonyult a célterületen való kimetszésre. A kimetszett nyálkahártyarészletek nagysága és vastagsága is megfelelő volt. Összesen 5 humán nyelőcsővön 10 kimetszést végeztünk. A kimetszett specimenek mérete 3 x 2.5 cm és 2.5 x 2.2 cm között volt, átlagos vastagságuk 0.297 mm. A kimetszés síkja a *submucosa superficialis* (Sm1) érintette. A vizsgált 150 szövettani metszetből 147 esetén jelen volt a *muscularis mucosae* is.

In vivo kísérletek

Az eszközt mindhárom esetben szövödménymentesen vezettük a nyelőcsőbe. Összesen 6 kimetszés történt, melyek egyike során sem észleltünk vérzést vagy perforációt. A kimetszett nyálkahártyadarabok átlagos mérete 2.8 x 2.3 cm volt. A minta minden esetben tartalmazta az elektrokauterrel megjelölt célterületet, de a *muscularis propria* sérülésének egyis esetben sem volt jele.

7.4 Megbeszélés

Az általunk kifejlesztett flexibilis endoluminális nyálkahártyakimetsző eszköz megfelelt a Barrett nyelőcső sikeres kezelésével szemben támasztott elvárásoknak. Az in vivo beavatkozások során egyszerűen, vérzésmentesen és perforáció nélkül sikerült nagy méretű nyálkahártya részleteket eltávolítanunk a nyelőcső területéről. Az esetek 98%-ában a kimetszett specimen mérete és vastagsága megfelelő volt. Ez az első eszköz, mely egy kés használatával, precízen a nyelőcső területéről nyálkahártya eltávolítására képes. További túléllő állatkísérletes modellek és humán vizsgálatok szükségesek az eszköz lehetséges klinikai szerepének tisztázására.

8. ÖSSZEFOGLALÁS

Munkánk célja a gastroezofagealis reflux betegség, a kóros kövérség és a Barrett nyelőcső transzorális kezelésére egy új eszköz kifejlesztése és a beavatkozás technikájának kidolgozása voltak.

A GERD személyre szabott kezelésének spektruma a gyógyszeres terápiától a Roux-Y gyomor bypassig terjed. A PPI terápia gyakran megoldást jelent a refluxbetegség szubjektív és objektív tüneteire, azonban a panaszok hátterében gyakran felfedezhető anatómiai eltérésekre vagy az epés refluxra természetes hatástalan. Ennek bizonyítéka, hogy a PPI terápia mellett panaszmentes betegek mintegy 50%-ánál alacsony intragasztrikus pH-értékek, valamint savas reflux jelentkezhet. A gyógyszeres terápia relatív biztonságossága mellett egyre több adat utal arra, hogy a hosszasan alkalmazott PPI terápia szövődményekkel járhat. Ezért számos beteg kénytelen más, élethosszig tartó megoldást választani. Az antireflux sebészet azok számára, akik a gyógyszeres kezelésre nem reagálnak vagy szövődményes GERD-ben szenvednek az esetek 85-90%-ában megoldást jelent. A laparoszkópia bevezetésével az antireflux sebészeti bevetkozások száma jelentősen megemelkedett. Ugyan a beavatkozás minimálisan invazív, a komplikációktól mégsem mentes, melyek elnyúlt kórházi kezeléssel, romló életminőséggel, esetenként újabb operációval járhatnak. Az ismételt sebészeti beavatkozások megfelelő megoldást jelenthetnek, azonban az eredmények jelentősen rosszabbak, mint a primer beavatkozás után.

A kóros kövérség kezelésének terápiás lehetőségei az életmódváltásra, gyógyszeres kezelésre, valamint bariátriai sebészeti beavatkozásokra korlátozódnak. A bariátriai sebészeti beavatkozások spektruma széles, a világon elvégzett műtétek száma jelentősen megemelkedett az elmúlt évtizedekben. Annak ellenére, hogy ezen operációkat döntően laparoszkópos módszerrel végzik, a szövődmények száma nem elhanyagolható. Ezen kívül a sebészeti beavatkozás költsége magas és ezért csupán az érintett populációnak csak egy kis része számára elérhető. Mindezek mellett a betegek egy jelentős hányada a sebészeti megoldást elutasítja.

A Barrett metaplázia kezelésére számos endoszkópos terápiás lehetőség áll rendelkezésre. A fotodinámias, termális és rádiófrekvenciás ablációs terápia során a patológiás hám elpusztításra kerül, melyet követően egészséges laphám nő vissza az érintett területre. Az endoszkópos mukóza rezekció és endoszkópos szubmukózáls disszekció további terápiás lehetőséget kínálnak. Azonban ezen lehetőségek mindegyike hátránnyal jár: az előzőek esetén nem nyerhető szövetminta és a posztoperatív szövődmények aránya viszonylag magas. Az utóbbiak meglehetősen időigényesek, csak lassan elsajátíthatók és jelentős tapasztalatot igényelnek.

A GERD és a kóros kövérség hatékony, biztonságos, tartós és olcsó kezelésének növekvő igénye eredményeként új endoszkópos terápiás módszerek kerültek kidolgozásra. A napjainkig publikált kezelési módokat a következő csoportokba oszthatjuk: ablációs, injekciós/implantációs, térfoglaló, rögzítéssel és egyéb. A fenti kórképek endoluminális kezelésének ötlete viszonylag új, és mind a mai napig még nem sikerült valóban tartós eredmények elérésére alkalmas eszközt kidolgozni. Ezen új eljárások és eszközök további kórképek kezelésére – mint pl. a Barrett nyelőcső – is alkalmat adhatnak.

Munkánk során egy olyan transzorális eszközt dolgoztunk ki, mely alkalmas a gyomornyálkahártya kimetszésére, majd – a denudált területeken - teljes falvastagságú öltések behelyezésére. Ezek lehetőséget adnak a gyomor anatómiai viszonyainak megváltoztatására. Az eszköz kisebb változtatások után alkalmassá vált a nyelőcső nyálkahártyájának biztonságos kimetszésére, mely a Barrett nyelőcső kezelésének is alapja lehet.

A GERD endoluminális terápiás megoldásai közül a rádiófrekvenciás abláció és a különböző anyagok LES színjében történő szubmukózális injekciója nem váltotta be a tartós hatékonysághoz fűzött reményeket. A rögzítéssel eljárások mind a GERD, mind a kóros kövérség esetén hatékonyabbnak bizonyultak, azonban az eredménytelen beavatkozások száma viszonylag magas. Véleményünk szerint ennek oka az, hogy az anatómiai viszonyok mesterséges megváltoztatása után a gyomorfundus illetve -kardia területén ébredő viszonylag komplex irányú erők hatására és a természetes szövetegyesítő folyamatok hiányában a kialakított új szöveti geometria nem tartós.

Munkánk első részében egy összetett, nyálkahártyakimetszésre és -varrással alkalmas eszközt fejlesztettünk ki, mellyel képesek voltunk a GERD esetén a GEJ, kóros kövérség esetén a gyomor proximális harmadának beszűkítésére. Hipotézisünk az volt, hogy az új anatómiai helyzet hosszútávú megtartása érdekében nyálkahártyamentes területek egymáshoz öltése szükséges.

A páviánokon végzett beavatkozások során igazoltuk az általunk kidolgozott műtéti megoldás megvalósíthatóságát és biztonságosságát, azonban a hatékonyság alacsony volt. Nyilvánvalóvá vált, hogy az eszköz könnyebb kezelhetősége és a beavatkozás egyszerűbbé és hatékonyabbá tétele érdekében változtatások szükségesek.

Ezért munkánk második részében két külön – kimetsző és varró – eszközt fejlesztettünk ki, valamint a műtéti eljárást is leegyszerűsítettük. A változtatások eredményeként mind az eszköz kezelhetősége, mind a szöveti manipulációk pontossága jelentősen megnövekedett.

Az új eszközökkel végzett és leegyszerűsített beavatkozások kivitelezhetőségének és biztonságosságának vizsgálatára 7 kutya bevonásával került sor. Ennek során igazoltuk, hogy mind a GEJ magasságában, mind a szubkardiálisan végzett szövetmanipulációk egyszerűek és biztonságosak. Egyik állat esetében sem lépett fel komplikáció sem a műtét,

sem az utánkövetés alatt. Mind az antireflux beavatkozás, mind a proximális gyomorszűkítés megfelelő eredményt hozott. A műtéti területek szövettani vizsgálata kielégítő mennyiségű hegszövet jelenlétét igazolta, azonban úgy ítéltük meg, hogy a tartós hatás érdekében nagyobb kiterjedésű hegesedés elengedhetetlen. Arra a következtetésre jutottunk, hogy egy injektábilis, fibrózist indukáló anyag jelentősen hozzájárulhat a beavatkozás tartósságához. Munkánk következő lépéseként olyan oldatokat vizsgáltunk, melyek ezen elvárásnak megfelelőek.

Korábbi tanulmányok azt mutatják, hogy a GERD és a kóros kövérség endoszkópos terápiái gyakran sikertelenek még rövid távon is. Ezen eljárások célpontjai döntő többségben maga a GEJ, illetve közvetlenül a szubkardiális régió. Ezen területek nagymértékű elaszticitását és tágulékonyságát komplex simaizomhálózatok biztosítják, melyek mentén jelentős erők léphetnek fel. Ez az anatómiai helyzet lehet a felelős az endoluminális fixációs eljárások kapcsán tapasztalt magas GERD kiújulási arányért. Feltételeztük, hogy a megfelelő mennyiségű hegszövet jelenléte hozzájárulhat a beavatkozás során kialakított új anatómiai helyzet tartósságához.

További hipotézisünk az volt, hogy különböző hipertóniás oldatok képesek a szubmukózában megfelelő hegesedést okozni. Fontosnak tartottuk, hogy a hegszövet csak a szubmukózára terjedjen ki, mivel a gyomor izmos falát érintő hegesedés súlyos, tághíthatatlan szűkülethez vezethet. Első lépésként a 4.2%-os sóoldatot és az 50%-os dextróz oldatot vizsgáltuk 2 sertésen. Az eredmények azt mutatták, hogy a 4.2%-os sóoldat erősebb hegesedést okoz. Következő lépésként különböző koncentrációjú és térfogatú hipertóniás sóoldatok hatását vizsgáltuk meg. Ezek alapján úgy tűnt, hogy a magasabb koncentrációjú oldatok esetén nagyobb mennyiségű hegszövet keletkezik.

Az eddigi eredmények figyelembe vételével alkalmasnak tartottuk az eszközt és az eljárást, hogy az első humán pilot vizsgálatot elvégezzük. Összesen 8 beteget választottunk be (3 GERD, 5 kórosan kövér). A beavatkozások során szövődmény nem jelentkezett. Az eszközök és az eljárás is biztonságosnak bizonyultak. A betegek utánkövetése két éven át zajlott, mely során funkcionális és endoszkópos vizsgálatokat végeztünk.

Az eredmények azt mutatták, hogy a beavatkozás potenciálisan alkalmas lehet mind a kardia barrier funkciójának helyreállítására, mind pedig a gyomor szubkardiális beszűkítésére. A beavatkozás tartósságának kulcsa a nyálkahártyakimetszés és hipertóniás oldat injekciójának eredményeként létrejövő megfelelő hegszövetképződés. Az eszköz- és műtéttechnikai finomítások szükségesek az eredmények javítására és a műtéti idő lerövidítésére.

A későbbiekben a betegek hosszabb utánkövetését, valamint az eljárás standardizálására egy nagyobb betegszámon elvégzett vizsgálatot tervezünk.

A nyelőcső premalignus nyálkahártyaelváltozásai vagy in situ karcinómái esetén az érintett nyálkahártyarész kimetszése terápiás megoldást jelent. Az általunk kifejlesztett eszközökkel szerzett tapasztalataink alapján a munkánk utolsó szakaszában célunk az volt, hogy egy, a nyelőcső nyálkahártyájának biztonságos és egyszerű kimetszésére és eltávolítására alkalmas flexibilis, transzorális eszközt hozzunk létre. A jelenlegi, a nyelőcsőnyálkahártya eltávolítására alkalmazott technikák gyakran perforációval járnak, gyakoriak a posztoperatív szűkületek, valamint jelentős intervenciós endoszkópos gyakorlatot igényelnek. Ezen tényezők miatt a mai napig sem terjedtek el széles körben.

Az általunk kifejlesztett eszközzel ex vivo humán, in vivo kutya és sertés modelleken végeztünk nyálkahártyaeltávolítást, melyek során megfelelő méretű és vastagságú specimeneket nyertünk. Az eszköz alkalmasnak bizonyult a célterületek viszonylag egyszerű, szövődménymentes eltávolítására. További állatkísérletek, majd klinikai vizsgálatok szükségesek az eszköz lehetséges terápiás szerepének tisztázására.

Új megállapítások

Munkánk első részében igazoltuk, hogy az általunk kifejlesztett komplex, transzorális eszközzel végzett gyomornyálkahártya eltávolítás és a sebágyak egymáshoz öltése biztonságosan kivitelezhető, ugyanakkor az eltávolított nyálkahártyarészletek mérete, illetve az öltések szöveti mélysége elégtelen az új anatómiai helyzet tartós megtartására.

Igazoltuk, hogy az eszköz módosítása lehetővé teszi a szubkardiális területről nagy kiterjedésű nyálkahártya részlet biztonságos eltávolítását és az azt követő teljes falvastagságú öltések segítségével a GERD és kóros kövérség kezelésére alkalmas új anatómiai helyzet kialakítását.

Bizonyítottuk, hogy a hipertóniás sóoldat biztonságos és hatékony induktora a szubmukózális hegeképződésnek és így hozzájárulhat az endoluminális beavatkozások tartósabbá tételéhez.

Munkánk klinikai fázisában igazoltuk, hogy az általunk a GERD és a kóros kövérség kezelésére kidolgozott endoluminális műtéti eljárás humán alkalmazása biztonságos.

Bizonyítottuk, hogy kísérletes körülmények között a nyelőcső nyálkahártya nagy részletei célzottan és biztonságosan eltávolíthatók az általunk kidolgozott eszköz és technika segítségével.

Munkánkkal elsőként igazoltuk, hogy a GERD és kóros kövérség kezelésére biztonsággal alkalmazható a gyomor nyálkahártya kimetszésén és öltések behelyezésén alapuló endoluminális technika. Ezen eredmények alapjául szolgálhatnak további, ezen eljárás hatékonyságát vizsgáló klinikai tanulmányoknak.

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretném köszönetemet kifejezni **Charles Filipi** professzornak a kitüntető bizalmáért, ami lehetővé tette számomra azt, hogy az általa a Creighton Egyetemen (Omaha, Nebraska, USA) vezetett munkában - melyet jelen dolgozat átölel - részt vehettem. Nélküle ez a munka nem készülhetett volna el.

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, **Horváth Örs Péter** professzor úrnak a kezdetektől nyújtott sokrétű támogatásáért.

Külön köszönettel tartozom **Altorjay Áron** professzor úrnak – a Fejér Megyei Szt. György Kórház Sebészeti Osztály vezetőjének – a számomra biztosított lehetőségért és kitartó biztatásáért, valamint ezen új műtéti technika irányába való nyitottságáért.

Köszönet illeti **Devecseri Szilviát**, a betegek koordinálásához és utánkövetéséhez nyújtott segítségéért.

Végül, de nem utolsó sorban, szeretnék köszönetet mondani feleségemnek, **Rácz Krisztínának** és a családomnak a rengeteg támogatásért és türelemért, ami nélkül ez a munka soha nem születhetett volna meg.

10. PUBLIKÁCIÓK

Publikációk

1. Tsuboi K, Mittal SK, **Légner 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. Impact factor:3.61
2. **Légner A**, Stadlhuber RJ, Yano F, Tsuboi K, Mittal SK, Rothstein RI, Filipi CJ. Initial experience with Barrett's strip endoscopic mucosal excision: a new Barrett's excision device. *Surg Endosc*. 2011 Feb;25(2):651-4. Impact factor:4.013
3. **Légner A**, Tsuboi K, Bathla L, Lee T, Morrow LE, Mittal SK. Reoperative antireflux surgery for dysphagia. *Surg Endosc*. 2011 Apr;25(4):1160-7. Impact factor:4.013
4. Bathla L, **Légner A**, Tsuboi K, Mittal S. Efficacy and feasibility of laparoscopic redo fundoplication. *World J Surg*. 2011 Nov;35(11):2445-53. Impact factor:2.362
5. Tsuboi K, Lee TH, **Légner A**, Yano F, Dworak T, Mittal SK. Identification of risk factors for postoperative dysphagia after primary anti-reflux surgery. *Surg Endosc*. 2011 Mar;25(3):923-9. Impact factor:4.013
6. Castillo C, **Légner A**. The "AMID" hernia and skin stapler for Lichtenstein hernia repair: a pilot study. *Surg Innov*. 2012 Sep;19(3):258-62. Impact factor: 2.126
7. Cruz M, Filipi L, Estevez J, Marte E, Dethlefs H, Dowd R, **Légner A**, Kottoor V, Filipi CJ. A diabetic hypertension treatment program for the underserved in rural Dominican Republic. *Open Journal of Internal Medicine*. 2012 2, 72-79
8. **Légner A.**, Kazuto T., Stadlhuber R., Fumiaki Y., Halvax P., Brandon H., Wayne P., Filipi CJ. Mucosal Excision and Suturing for Obesity and GERD. *Surg Innov* 2013 Dec; 20(6):586-93. Impact factor:1.338
9. Mittal SK, **Légner A**, Tsuboi K, Juhasz A, Bathla L, Lee TH. Roux-en-Y reconstruction is superior to redo fundoplication in a subset of patients with failed antireflux surgery. *Surg Endosc*. 2013 Mar;27(3):927-35. Impact factor:3.313

10. **Légner A**, Altorjay A, Juhasz A, Stadlhuber R, Reich V, Hunt B, Rothstein R, Filipi C. Transoral mucosal excision sutured gastroplasty: a pilot study for GERD and obesity with two-year follow-up. *Surg Innov* 2014 Oct;21(5):456-63. Impact factor:1,338
11. Liu YY, Diana M, Halvax P, Cho S, **Légner A**, Alzaga A, Swanström L, Dallemagne B, Marescaux J. Flexible endoscopic single-incision extraperitoneal implant and fixation of peritoneal dialysis catheter: proof of concept in the porcine model. *Surg Endosc*. 2015 Aug;29(8):2402-6. Impact factor:3.313
12. Halvax P, **Légner A**, Paál B, Somogyi R, Ukös M, Altorjay A. [Laparoscopic reconstruction in traumatic rupture of the diaphragm]. *Magy Seb*. 2014 Oct;67(5):304-7.
13. Diana M, Swanström LL, Halvax P, **Légner A**, Liu YY, Alzaga A, D'Urso A, Marescaux J. Esophageal covered stent fixation using an endoscopic over-the-scope clip. Mechanical proof of the concept and first clinical experience. *Surg Endosc*. 2015 Jan 29. [Epub ahead of print] Impact factor:3.313
14. Halvax P, Diana M, **Légner A**, Lindner V, Liu YY, Nagao Y, Cho S, Marescaux J, Swanström LL. Endoluminal full-thickness suture repair of gastrotomy: a survival study. *Surg Endosc*. 2015 Jan 29. [Epub ahead of print] Impact factor:3.313
15. Diana M, Halvax P, Mertz D, **Légner A**, Brulé JM, Robinet E, Mutter D, Pessaux P, Marescaux J. Improving Echo-Guided Procedures Using an Ultrasound-CT Image Fusion System. *Surg Innov*. 2015 Jun;22(3):217-22. Impact factor:1.338
16. Diana M, Halvax P, Pop R, Schlagowski I, Bour G, Liu YY, **Légner A**, Diemunsch P, Geny B, Dallemagne B, Beaujeux R, Demartines N, Marescaux J. Gastric supply manipulation to modulate ghrelin production and enhance vascularization to the cardia: proof of the concept in a porcine model. *Surg Innov*. 2015 Feb;22(1):5-14 Impact factor:1,338
17. Kong SH, Diana M, Liu YY, Lee HJ, **Légner A**, Soares R, Swanström L, Dallemagne B, Yang HK, Marescaux J. Novel method for hybrid endo-laparoscopic full-thickness gastric resection using laparoscopic transgastric suture passer device. *Surg Endosc*. 2015 Jul 7. [Epub ahead of print] Impact factor:3.313
18. Diana M, Noll E, Agnus V, Liu YY, Kong SH, **Légner A**, Diemunsch P, Marescaux J. Reply to Letter: "Enhanced Reality Fluorescence Videography to Assess Bowel Perfusion: The Cybernetic Eye". *Ann Surg* 2015 May 27. [Epub ahead of print] Impact factor:7.188

19. **Légnér A;** Diana M; Halvax P;Liu YY; Zorn L; Zanne P; Nageotte F; De Mathelin M; Dallemagne B; Marescaux J. Endoluminal surgical triangulation 2.0: a new flexible surgical robot. Preliminary pre-clinical results with colonic submucosal dissection. *Surg Endosc*. [Accepted for publication]
Impact factor:3.313

Összesített Impact faktor: 52.562

Absztraktok

20. **Légnér A.,** Diana M., Halvax P., Liu YY., Lindner V., Swanstom L., Marescaux J. Creation of a realistic biocompatible phantom tumor for advanced minimally invasive procedures on a gastrointestinal tract in animal model. *Gastrointest Endosc* 05/2015; 81(5):AB334
Impact factor:4.90
21. **András Légnér,** Kazuto Tsuboi, Tommy H. Lee, Lokesh Bathla, Sumeet K. Mittal. Evaluation of preoperative risk factors for postoperative heartburn after reoperative anti-reflux surgery. *Gastroenterology* 2010, 138(5):S-871
Impact factor:12.032

Összesített Impact faktor: 16.932

Könyvfejezet

1. **András Légnér,** Charles J. Filipi. (2010) Endoluminal therapies for gastroesophageal reflux disease and obesity. In Paul Alan Wetter (Ed) *Prevention and Management of Laparoscopic Surgical Complications 3rd edition.* (Chapt 22.)

Előadások

1. Ferencz A, **Légnér A**, Gasz B, Róth E
Studying NF- κ B activation on intestinal ischemic preconditioning produced by microsurgical technique
7th Congress of the International Society for Experimental Microsurgery, Debrecen (2004)
2. Ferencz A, **Légnér A**, Róth E
The role of NF- κ B to modify the oxidative stress in small bowel autotransplantation model
XX International Congress of the Transplantation Society, Vienna, Austria (2004)
3. Ferencz A, **Légnér A**, Róth E
A citoplazmális és nukleáris NF- κ B aktiváció ischémiás prekondicionálást követő változása patkány bélszövetben
Magyar Szabadgyök Kutató Társaság Kongresszusa, Budapest (2004)
4. Ferencz A, **Légnér A**, Gasz B, Szántó Z, Róth E
Changes of cytoplasmic and nuclear NF- κ B activation in intestinal tissue following ischemic preconditioning in rats
XXXIXth Congress of the European Society for Surgical Research, Athen, Greece (2004)
5. **Légnér A.**, Jaskó R., Szilágyi A., Madácsy L., Altörjay Á.
Szövődményes gyomordiverticulum esete
Magyar Sebész Társaság 59. kongresszusa. Debrecen (2008)
6. **Légnér A**, Tsuboi K, Bathla L, Morrow LE, Lee T, Mittal SK.
Reoperative anti-reflux surgery for dysphagia.
SAGES 2010 Annual Meeting, 14-17th April, National Harbor, MD
7. **Légnér A**, Mittal SK, Tsuboi K, Lee T, Morrow LE.
Can we predict the outcome of redo-fundoplication for patients with failed anti-reflux surgery?
12th World Congress of the ISDE, Kagoshima, Japan, 2010 September 2-5
8. **Légnér A**, Tsuboi K, Lee T, Morrow LE, Mittal SK.
Effect of esophageal dysmotility on outcomes after re-operative anti-reflux surgery
12th World Congress of the ISDE, 2010 September 2-5 Kagoshima, Japan
9. **Légnér A**, Tsuboi K, Makris KI, Morrow LE, Lee T, Mittal SK.
Outcomes beyond one year following re-operative intervention for failed fundoplication. American College of Surgeons 96th Annual Clinical Congress, 2010 October 3-7, Washington DC

10. **Légner A.** Altorjay Á
Új utak az antireflux sebészetben
Dunántúli Sebész Társaság Kongresszusa, Sopron, 2012.03.02-03
11. **Légner A,** Reich V, Székely A, Altorjay Á.
A gastroesophagealis reflux betegség és a kóros kövérség endoluminális terápiájának új eszköze
Magyar Sebész Társaság Kísérletes Sebészeti Szekció XXIV. Kongresszusa, Debrecen, 2013.06.13-15
12. **Légner A.**,Swanström L.,Altorjay Á.,Putz G.,Halvax P.,Devecseri Sz.,Filipi CJ.
Endoscopic proximal gastroplasty for obesity using a novel full-thickness suturing device.
SAGES 2014 Annual Meeting, 2-5 April, 2014 Salt Lake City, UT, USA
13. **Légner A.**
A tápcsatorna endoszkópos sebészeti lehetőségei.
Balassa János nap Szekszárd, 2014 október 11
14. **Légner A,** Diana M,; Halvax P, Liu YY, Zorn L, Zanne P, Nageotte F, De Mathelin M, Dallemagne B, Marescaux J. A robotized flexible endoscopic platform for colorectal interventions. EAES 23rd International Congress, 3-6 June 2015, Bucharest, Romania

11. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

BMI	body mass index
ESD	endoscopic submucosal dissection
EMR	endoscopic mucosal resection
EWL	excess weight loss
GEJ	gastroesophageal junction
GER	gastroesophageal reflux
GERD	gastroesophageal reflux disease
GI	gastrointestinal
H2RA	H2 receptor antagonists
HRQL	heartburn related quality of life
HBSS	heartburn symptom score
HTS	hypertonic saline
IWQOL	impact of weight on quality of Life
IGLEs	intra-ganglionic laminar endings
LARS	laparoscopic anti-reflux surgery
LES	lower esophageal sphincter
LESP	lower esophageal sphincter resting pressure
PPI	proton pump inhibitor
RFA	radiofrequency ablation
SEMR	strip endoscopic mucosal resection
tLESR	transient LES relaxations
TIF	transoral incisionless fundoplication