

A jövő medicinája

A technológia szerepe a minimálisan invazív sebészetben: a jelenlegi helyzet és fejlesztések, jövőbeli irányzatok (The role of technology in minimally invasive surgery: state of the art, recent developments and future directions) Tonutti M, Elson DS, Yang GZ, et al. (Levelező szerző: Mikael H. Soderger, Department of Surgery and Cancer, The Hamlyn Center for Robotic Surgery, Institute of Global Health Innovation, Imperial College London, 3rd Floor Paterson Centre, South Wharf Road, Paddington, London W2 1PF, Egyesült Királyság; e-mail: m.soderger@imperial.ac.uk)

Postgrad Med J. 2017; 93: 159–167.

A minimálisan invazív sebészet (a továbbiakban: MIS) az elmúlt évtizedekben nagy népszerűsége telt szert. 2015-ben 7,5 millió laparoszkópos műtétet végeztek világszerte. Számos olyan műtét van (például appendectomia, cholecystectomy, myomectomy, prostatectomia), amelynek 90%-át laparoszkópos technikával végzik. A laparoszkópos műtétek előnyei a következők: kicsi a beteg testét érintő trauma, csökkennek a műtét utáni komplikációk, enyhébb a fájdalom, rövidebb a kórházban töltendő idő, minimális a kozmetikailag zavaró heg, és összességében javul a beteg életminősége. Az operáló sebészt illető hátrányok közé tartozik, hogy kicsi a műtét terület képe, nincsenek haptikus érzések, elveszik a sztereolátás és a mélységérzet, valamint, hogy a MIS elsajátítása és gyakorlása időigényes folyamat.

Kamerák és látás

MIS során a behatolási nyílás kicsi, vagy nincs, és a látható műtét terület igen kicsi. Fontos ezért a jó megvilágítás, a helyes színlátás és a kép nagyfokú felbontása. MIS esetében a célszerv csak hosszú, alkalmassint kanyargó útvonalon közelíthető meg. A XX. század második felében fejlesztették ki a száloptikás 'szkópokat'. Ezek modern változataiban a megvilágítás xenonfényvel vagy fénykibocsátó diódákkal történik. A mai endoszkópokban videokamera helyett CCD eszközzel történik a képalkotás. A sebészeti terület képét nemcsak az operáló orvos, hanem a teljes műtét személyzet nézheti, ami által javul a csapatmunka minősége.

A MIS kapcsán az egyik legfontosabb probléma, hogy nincs térlátás, azaz a mélység és a 3D érzékelése hiányzik. A mai modern endoszkópokban a képalkotást illetően több csatorna is rendelkezésre áll, és így kiiktatható az említett probléma. Így például a japán Olympus VISERA eszköz magában foglal egy sztereovideoszkópot, amelynek csúcsa 100 fokban körbefordítható, és 4K minőségű képet ad. Készült ehhez hasonló eszköz minimálisan invazív idegsebészet céljára is. A felsoroltak már kereskedelmi forgalomban is beszerezhetők.

3D-s képi adatok egyébként nem sztereó kamerák képének számítógépes feldolgozásával is előállíthatók (fotometrikus sztereó).

Sebészeti eszközök

A MIS kapcsán nagy kihívást jelent olyan műszerek kifejlesztése, amelyek beilleszthetők egy trokárba vagy egy endoszkópba, majd velük műtétet végezhető. Az ilyen eszközök közé tartozik az ír Endo Stitch és Endo Catch, a tajvani Endo Grasper, amelyekkel aránylag könnyen elvégezhető egyszerűbb sebészi ténykedések. Az amerikai fejlesztésű MicroCutter XCHANGE eszköz segítségével bonyolult műtétek részben automatizálva végezhetőek. A MIS kapcsán további kategóriát jelentenek azok az eszközök, amelyekkel szöveti leválasztáshoz vagy erek és sebek kauterizációjához energia (hő, nagyfrekvenciás rezgés, radiofrekvencia, lézerfény) szállítható.

Külön kategóriát jelentenek a természetes testnyíláson keresztül végzett endoszkópos műtétek (Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery, NOTES). Ezek végzéséhez kisméretű, nagyon hajlékony és jól manőverezni képes eszközökre van szükség. Ezeket azonban még nehezebb kezelni, mint a hagyományos MIS eszközöket.

Robotika

A MIS számos problémájára megoldást jelentenek a sebészeti robotok. A robottal támogatott műtétek végzése során a műszereket nem mozgatja közvetlenül a sebész, hanem egy munkaállomásnál ül, és az itteni kézmozdulatai tevődnek át komputeren keresztül a sebészeti robotra és a műtét eszközökre. Ezen áttételen keresztül a sebész képes a műtét eszközöket mozgatni, forgatni és velük manipulálni. Kezének tremorját szűrő iktatja ki, a tapintás érzetét szimulálva kapja meg, javul a szem-kéz koordináció, és összességében javul a műtétek kivitelezése. A sebészeti robotok legsikeresebbike az amerikai da Vinci-rendszer, amely elsőként kapta meg az illetékes hatóság (FDA) engedélyét forgalmazásával kap-

csolatban. Az újabb da Vinci SP robot egy 25 mm-es nyíláson keresztül juttat be három, ízületekkel ellátott eszközt a test belséjébe (single port surgery, SP). Kimondottan NOTES céljára lett kifejlesztve az angol i-Snake robot, amely ízületei révén 8 szabadságfokban tud mozogni. További, hasonló célú robot az angol Micro-IGES és az amerikai Flex Robotics System. Az előbbi transzanális, az utóbbi transzorális behatolású NOTES-műtétek végzésére alkalmas.

Haptika

Ebbe a fogalomba tartozik az erő, a nyomás, a hőmérséklet és a textúra érzékelése, amelyeket nem lehet számszerűsíteni, és nehéz egy robotba beépíteni. Az erő és a nyomás érzékelésével csökken a szöveti károsítás valószínűsége, és rövidül a műtétre fordított idő. Habár készültek már kísérleti céllal olyan sebészeti robotok, amelyek képesek erő kifejtést érzékelni, kereskedelmi forgalomba még nem kerültek ilyenek.

Ember-robot kapcsolat

A sebészeti robotokkal kapcsolatban egy további, intenzíven kutatott szakterület a gépi tanulás algoritmusainak alkalmazása az ember-robot együttműködésben. Ez azt jelenti, hogy egy műtét nehezebb részénél a sebész gép segíti. Két robotsebészeti munkaállomás segítségével egy kezdő sebész és a gép is tanulni tud: az egyik munkaállomásnál ülő gyakorlott sebész végzi a műtétet, amelyet a másik munkaállomásnál ülő kezdő sebész követ. Mindezt érzékeli a robot, és ezáltal olyan komplex algoritmusok születnek, amelyek alkalmazásával javul az adott műtét eredményessége.

Kihívások és korlátok

A robotika sebészeti alkalmazása technikai előnyökkel jár. Ennek ellenére jelenleg még kevés bizonyíték van a robotsebészet klinikai szempontból való kiértékeléséhez. A robotrendszerek rendkívül drágák. Így például egy da Vinci-rendszer ára 1,5 millió USD, és a vele végzett műtétek költsége 5000 USD. Ilyen drága felszerelés beszerzését csak az tudná igazán alátámasztani, ha egyértelműen kimutatható lenne a velük végzett műtétek minőségének javulása. A sebészeti robotok működtetését az Egyesült Államokban az FDA engedélyezi, amely folyamat hosszadalmas és bonyolult. Számos etikai kérdés is felmerül, például hogy ki a felelős, ha a robotrendszer hibásan működik. Ezen kérdések megoldásával, a MIS végzését illetően, egyre több sebésznek segíthetnének a robotok technikailag komplex műtétek kivitelezésében.

Képkalkotás

A MIS-t illető további fontos technológia az orvosi képkalkotás. 1895-ben fedezték fel a röntgensugárzást és egyúttal annak orvosi alkalmazását is. Azóta igen nagy számú további eredmény született (például CT, MRI, PET stb.). Az orvosi képkalkotásnak fontos szerepe van a MIS végzésében, a műtéti tervezésben, a sebészképzésben, a virtuális realitás (VR) orvosi alkalmazásában, a nem invazív diagnosztikában és a valós idejű műtéti támogatásban (image-guided surgery, IGS).

Műtéti tervezés és gyakorlás

A MIS során, amelynél kicsi a behatolási nyílás, és az eszközöket kanyargós úton kell a műtéti területre irányítani, a pontos tervezés elengedhetetlen feltétel. A műtét előtt fel kell építeni a beteg testrészt, sőt akár a teljes test 3D-s modelljét. Erre a célra gyakran használnak CT- vagy MRI-felvételeket – kombinációban is. A műtéti tervezés során eldöntendő kérdés, hogy a műtét MIS vagy nyitott műtét legyen. A műtét előtt beszkenelt képek volumetrikus rekonstrukciója révén betegspecifikus, VR-alapú modell hozható létre, amelyen a sebész kidolgozhatja és gyakorolhatja a tervezett műtétet. A műtétek gyakorlása révén javulnak a sebészeti készségek, a professzionalizmus, a csapatmunka és a kommunikációs készség, továbbá elsajátíthatók az anatómiai variációk, komplikációk és a rendszerhibák kezelése.

Kép által vezetett sebészet

A képkalkotás egy további használata a kép által vezetett és navigált sebészet, amely a komputer teljesítményének növekedése következtében egyre inkább elterjed. Így például egy sztent valamelyik szívérbé való behelyezésének diagnosztikája, kivitelezése és ellenőrzése CT-angiográfia alapján történik. Az idegsebészetben már igen hosszú ideje használnak navigációs rendszert a stereotaxiás keret segítségével, amelyet ma már CT-vel és MRI-vel kombinálnak. Az EasyGuide rendszer segítségével az idegsebész műtéti eszközeinek képe egy képernyőn rávetül a műtét előtt beszkenelt képre, és helyzetük így nagy pontossággal megállapítható. A kép által vezetett sebészet további példája a rákos prostata sebésze, amelynek során ultrahang segítségével ítélik meg a diagnosztika pontosságát és a műtét eredményességét. 1955-ben vezették be a műtétek közben végezhető röntgen- és CT- képek nyelésére a C alakú készüléket, amelynek nagyon fontos szerepe van a gerincműtétek végzése során a műtéti eszközök helyzetének meghatározásában. A műszerek helyzetének meghatározása

történhet még optikai vagy elektromágnetikus módszerrel.

A kép által történő sebészet egy további lépcsőfoka a megnövelt realitás (augmented reality, AR). Ennek során a betegre vonatkozó, mélyebb részleteket ábrázoló képeket rávetítik a műtétet közvetítő videokamera által közvetített képre – azaz a sebész a 'mélybe lát'. A jelenlegi kutatások arra irányulnak, hogy a gépi tanulás algoritmusainak és a műtét munkamenetének elemzését automatizálják, és ezzel is javítják a megnövelt realitás hatékonyságát.

Habár a kép által vezetett sebészet a MIS szerves része, továbbra is bonyolult és nem megoldott a lágyszövetek regisztrációja és deformálódásának modellezése. Ennek jelenlegi módszerei igen költségesek, és nem működnek valós időben. Alternatív megoldás lehet az ultrahang használata, amellyel műtét közben valós időben regisztrálható a műtéti eszközök helyzete.

Optikai képkalkotás

A MIS sokat profitál az optikai képkalkotásból, amely technológiák a látható, az infravörös és az ultraibolya fény segítségével történnek. Mindezekkel a megcélzott szervre vonatkozó biokémiai és molekuláris információkhoz lehet jutni. Az optikai képkalkotásnak az előnyei közé tartozik, hogy a testet érő energia mennyisége alacsony, jó a térbeli felbontás, és lehetséges a lágyszövetek megkülönböztetése. Így például a diffúz optikai tomográffal jól diagnosztizálható a mellrák, és annak kép által vezetett műtétje. A szokásos laparoszkópokra is felszerelhető a fluoreszcenciát vagy a többspektrumú szórt fényt érzékelő optikai rendszer, továbbá vizsgálható így egy szövet polarizációs sajátága is. A tumorok diagnosztikájában (például a tüdő adenocarcinómája vagy a hólyagrák esetében) fontos szerepe van a fluoreszcenciának. További fejlesztést jelent a fluoreszcens cisztoszkópia, a konfokális endomikroszkópia és a 3D-s koherens tomográfia.

Habár a fluoreszcens festék érbe adása aránylag veszélytelen, mégsem jó a testet kitenni kívülről bevitt idegen anyagnak. Az optikai képkalkotás problémája, hogy nem hatol a vizsgált szövet mélyébe. Javasolt ezért a multimodális képkalkotás, amely egyesíti az egyes technikák erősségét, egyúttal kiiktatja hiányosságait. Jelenleg is folyik a műtét közben készült multimodális képek fúzióját szolgáló robotok fejlesztése.

Dervaderics János dr.

Sportorvostan

A vázizomzat öregedése: az oxidatív stressz és az edzés hatása

(Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise) Gomes MJ,

Martinez PF, Pagan LU, et al.

(Levelező szerző: Marina Politi Okoshi, Botucatu Medical School, Internal Medicine Department, Sao Paulo State University, UNESP, Botucatu, SP, Brazília; e-mail: mpoliti@mb.unesp.br)

Oncotarget 2017; 8: 20428–20440.

Az öregedés során a sarcopenia természetes folyamat, de mértéke jelzi az életminőség romlását, a fragility állapotot, a mortalitást. A nyolcvanas évekre akár a felére is csökkenhet az izomtömeg és az izomerő. A sarcopenia definíciója az izomtömeg és -funkció általános csökkenése az ezt indokló betegség nélkül. Az európai munkacsoport mind az izomtömeg, mind az izomerő csökkenését figyelembe veszi a diagnóziskor. Izomtömeg osztva a magasság négyzetével – mint a BMI – a javasolt mérték. Ennek méréséhez legalább DEXA- vagy impedanciámérés szükséges, a CT és az MRI megbízhatóbb. Férfiaknál 7,26 kg/m², nőknél 5,45 kg/m² a határ. A nemzetközi munkacsoport az alacsony fizikai teljesítőképességet és az alacsony izomerőt javasolja diagnosztikus kritériumként. Klinikai célokra a 0,8 m/mp alatti járássebesség – néhány méteres távon mérve a szokásos sebességet – és a markolóerő mérése a javasolt mutatók. Az utóbbi a lepraktikusabb mutató: férfiakban 26–30, nőkben 16–19 kg a szokásos határ – populációtól kissé függően. Ez megbízhatóbban jelzi a várható romlást, mint az izomtömeg.

A krónikus betegségeket kísérő izomvesztés az izomsorvadás (wasting), a cachexia, a fragility (törékeny) állapot és a sarcopeniás obesitas a három idetartozó szindróma.

Az izomvesztés (atrófia) a negyvenes évektől jellemzi a korosodást, dekádonként 8% a vesztés, a hetvenes évektől 15%/dekád. Ekkorra az izomkeresztmetszet 30%-kal kisebb, mint húszévesen, a II-es típusú (gyors) rostok megfognak – némelyiknél lassú motoneuron beidegződés jelentkezik –, a motoneuronok száma csökken, több izomrost jut egy neuronra. Szoros a kapcsolat az izomtömeg és -erő között – a specifikus erő: erő/keresztmetszet nagyjából nem változik. A hetvenes évekre az erő

20–40%-kal kisebb, mint a húszas éveinkben. Ezért nagyobb a lehetőség az elcsészekre, a mozgáskorlátozottságra, és korrelál a halálozás valószínűségével.

Sokféle és nem eléggé értett folyamat vezet ide. A főbbek a fizikai inaktivitás, a hormonális változások, az inzulinrezisztencia, a genetikai hajlam, az étvágycsökkenés és a táplálkozási hiányosságok. Az anabolikus és a katabolikus folyamatok egyensúlya bomlik meg. A fehérjeszintézis a foszfatidilinozitol-3-kináz (PI3K) szerin/treonin kináz aktiválásával indul, ami a mammalian target of rapamycint (mTOR) stimulálja. Az anabolikus hatású folyamatok (inzulin, inzulin-szerű növekedési faktor, tesztoszteron, edzés) így hatnak. Az ülő életvitel, a túlsúlyt és az inaktivitást kísérő inzulinrezisztencia, az alacsonyabb tesztoszteronszint esetén ez a stimulálás hiányzik, az izomfehérje szintézise visszaszorul, az izomtömeg csökkenése tovább rontja a helyzetet. A tesztoszteron a myoblastokat és a szatellitasejteket stimulálja, az IGF1 a szatellitasejtek proliferációját serkenti, és gátolja a fehérjelebontást – mindezek a korosodással tompulnak. Kevésbé ismerjük a fokozott katabolizmus mechanizmusát. Az izomban az ubiquitin-proteaszóma rendszer a fontos az izomfehérjék lebontásában, de szerepe ellentmondó a korosodásban, talán a Ca-függő kalpain és az autofágia még fontosabb. Gátolt autofágia esetén felhalmozódnak a törmelékek, míg a nagy aktivitás elpusztítja a sejteket. A PI3K/Akt/mTOR út aktiváltsága visszaszorítja a fehérjeszintézist. Az inaktivitás a Fox-O-t stimulálja, az pedig gátolja az mTOR-utat. A motoneuroncsökkenés is hozzájárul az izomvesztéshez. A szatellitasejtekből regenerálódnak az izomrostok – számuk az edzéssel nő, az inaktivitással csökken. A miosztatin is kedvezőtlenül hat mindezen folyamatokra. A mitokondriumok száma és enzimatartalma csökken a korosodással, a mitofágia felgyorsul. A PGC1 α (peroxiszómaproliferátor-aktivált receptor-gamma-koaktivátor-1-alfa) a mitokondri-

umkeletkezés kulcsszabályozója, a korral csökken az aktivitása. Overexpressziója védi az izmokat a korosodás hátrányaitól.

Újabb a vas(hiány) szerepének felismerése. Nemcsak a hemoglobinnal, hanem az izomfunkciók, a mitokondriumszám és -funkció, ezzel az aerob kapacitás is zavart szenved vashiánykor. A krónikus gyulladás, a tumornekrozisfaktor-alfa és a többi gyulladáscsökkentő citokin magas szintje valamilyen kedvezőtlen hatást jelez.

A reaktív oxigén- és nitrogén-speciesek (ROS, RNS) a redox szignálban és a sejttúlélésben szabályozó szereppel bírnak, enzimeket aktiválnak-gátolnak. A magas ROS-szint és -károsodás a mitokondriumokból kikerülő proton mennyisége és az ezt ellensúlyozó antioxidáns és ROS-eltávolító mechanizmusok egyensúlyán múlik. Keletkezik ROS/RNS mindenütt, ahol molekulák oxidatív lebontása folyik, de döntően a mitokondriumokban. Számos enzim vesz ezekben részt, így a xantin-oxidáz, a NADPH és az NO-szintetáz. Az RNS-ek nitrációt, nitrifikációt, nitrolizációt, karbonilációt, glikációt okoznak. Az oxidatív károsodás ellen védő enzimek közül a legismertebb a szuperoxid-dizmutáz, a kataláz, a glutation-peroxidáz. A táplálkozás, az edzés, a kor hat ezekre is. Az exogén antioxidánsok (E-vitamin, C-vitamin, cink, réz, vas) csökkenthetik az oxidatív károsodást. 1956 óta folyik e folyamatok feltérképezése. A korosodással mindegyik kedvezőtlenül változhat. A II-es típusú (glikolitikus) izomrostok a sérülékenyebbek az oxidatív károsodással szemben is. Az oxidatív stressz károsíthatja az idegizom átmenet és a sejten belüli ingerátvitel mechanizmusait.

A fizikai terhelés, az edzés – nem mindenben megértett – folyamatokat indít: a katabolikus/anabolikus folyamatokat az anabolizmus felé tereli, gátolja a fehérjekatabolizmust. A kisebb oxidatív stressz, a miosztatin és a FOX-O gátlása, a mitokondriumfunkciók erősödése a számba vett

mechanizmusok. Noha az egyszeri terhelés növeli átmenetileg a ROS-szintet, az oxidatív stresszt, de kompenzációs folyamatokat indít, így a rendszeres fizikai aktivitás kisebb oxidatív stresszel – és károsodással – jár. A PGC1 α a központi szabályozó, a MAPK, az adenozin-monofoszfát aktiválta proteinkináz (AMPK) ROS-függően aktiválható. Az edzés növeli az PGC1 α 4-izoforomot, ami anabolizmust indít. Az edzettebb izomban az energiatermelő enzimaktivitások nagyobbak, jobb a kalcium-homeosztázis. A rezisztenciaedzés csökkenti a TNF α -expressziót, minden edzés növeli az izomban az új érképződést, javítja az endothelfunkciót. A légzőizomzatot sem szabad kihagyni az edzésből.

Mivel a nagy intenzitású terhelés nagyobb mérvű lipidperoxidációval jár, egészségvédelemre a két ventilációs küszöb közötti intenzitással (az aerob kapacitás 50–80%-a között) heti ötször, illetve 2–3-szor végezzünk legalább félórás testmozgást. A rezisztenciaedzés hetente kétszer, az egyszeri maximális erő kifejtés (1 RM) 50–80%-ával, 10 mozgás 3–5-szöri megismétlésével (3–5 szett) történjék.

A táplálkozásban a testmozgás és a megfelelő mennyiségű – legalább 1,2 gramm/kg – fehérje naponta a javaslat. Önmagában a nagyobb fehérjefogyasztás nem elég hatásos, leucinnal dúsított fehérjesavót találtak hasznosnak. A D-vitamin-ellátás nagyon fontos, ahogyan a vashiány kiküszöbölése is.

Miosztatinantagonisták, follisztatin, aktivinreceptor-antagonisták, grelinantagonisták, szelektív androgénmolekulák, megesztrol-acetát, béta-agonisták: eszpidolol, formoterol, troponinaktivátorok, androgénreceptor-modulátorok (SARMs), a kardiológiában használt trimetadizin, a tesztoszteron – és egy sor egyéb gyógyszerjelöltről olvashatunk a sarcopenia megelőzésére-csökkentésére.

Apor Péter dr.

A rendezvények és kongresszusok híryanagának leadása

a lap megjelenése előtt legalább 40 nappal lehetséges, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.
Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryanagokat a következő címre kérjük:
Orvosi Hetilap titkársága: edit.budai@akademiai.hu
Akadémiai Kiadó Zrt.