

Jóslástól a transzplantációig: Hogyan fejlődött a máj patológiás elváltozásainak sebészete az ókortól napjainkig?

From fortune-telling to transplantation: The development of liver surgery from ancient times to our days

Dr. Lévay Klára, PhD hallgató¹

Dr. Fülöp András, egyetemi adjunktus¹

Prof. Dr. Szijártó Attila, egyetemi tanár¹

¹Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Semmelweis Egyetem

levay.klara96@gmail.com

Initially submitted July.10, 2022; accepted for publication Sept.5. 2022

Abstract

Due to the development of the last decades, we have a huge choice of pharmaceutical and surgical treatments to cure diseases. Anaesthesia and analgesia make possible to perform long surgeries, and in the same time it is possible to minimize the pain of patients. Before that injuries and diseases of the inside meant a death-warrant for long centuries. Liver surgery experienced a huge development in the last century, however its basics were laid down in the ancient times. There has been a huge development from the knowledge of ancient fortune-tellers to the state-of-the art surgical procedures and protocols of the liver, which is still the area of active research resulting further improvements involving novel technological solutions. With this work my aim is to provide a description of this improvement by studying the history of liver surgeries.

Kulcsszavak

jóslás, sebészet, fejlődés, máj, transzplantáció

Keywords

fortune-telling, surgery, development, liver, transplantation

"Mert megáll a babiloni király az utak kezdetén, a két út fejénél, hogy jövődőt láthasson; megrázza a nyilakat, megkérdezi a Teráfimot, megnézi a máját." (Ezékiel 21.21.)

Az emberi szervezet működésének megismerése és pontos leírása már az ókortól kezdődően a tudósok érdeklődésének középpontjában állt. A korai empirikus, megfigyeléseken alapuló orvoslás során felmerülő kérdések segítették elő a tudományág fejlődését, a hipotézisek megválaszolásával felhalmozódó tudásanyag által. Számos kórkép esetén ez az ismeretanyag jelentette a páciensek számára a betegségekből való felépülés reményének valóságát.

A máj belgyógyászati és sebészeti betegségeinek kezelése esetén sem volt az másképp. Ezen szerv sebészeti fejlődését három fő korszakra oszthatjuk. Az első korszakot (I.) az írásos emlékekből fennmaradt leletektől egészen az 1880-as évekig számítjuk. A II. korszak az 1880 és 1963 évek közötti időszakot öleli fel, míg a legújabb III. korszakot 1963-tól napjainkig határozhatjuk meg.

Az ókori birodalmak kultúráját és életét nagymértékben meghatározta istenségeik tisztelete, mely az áldozati állatok feláldozásán és szerveikből történő jósláson keresztül a máj sebészetének fejlődését indította el az I. korszaknak tekintett időszakban. A fenti Bibliai idézet is azt a tényt mutatja be, hogy az uralkodók és hadvezérek döntéseit és tetteit a jóslások jelentős mértékben befolyásolták. A májból történő jóslás és jövendölés, más néven hepatoscopia, az etruszk népnél is megjelenve mind a babiloni, mind az asszír birodalmakba jelen volt.



1. kép: Jósláshoz használt etruszk májmodell [1]

Az ásatásokból előkerülő agyag és bronz májmodellek alapján tudjuk, hogy az áldozati állatok máján megjelenő elváltozásoknak (behúzóadások, sérülések, anatómiai variációk, a szerv elszíneződése), jeleknek, milyen szakrális és jövőt meghatározó szerepet tulajdonítottak. (1. kép) Mindemellett az egyiptomi fáraók temetkezési szokásai is a máj túlvilági életben betöltött jelentős szerepére enged következtetni. A fáraók bebalzsamozott teste mellett elhelyezett 4 edény

(kanópusz) a belső szervek, többek között a máj tárolását szolgálták. A belső szervek gondos mumifikálása végett tudjuk, hogy I. Thotmesz fáraó lánya, 50 éves korában, májrák következtében hunyt el [2]. A fennmaradt írásos emlékek májjal kapcsolatos gyűjteményét tovább bővíti a görög mitológia egyik titánjáról, Prométheuszról szóló történet. A hagyomány szerint Prométheusz ellopta a tüzet az istenektől, akik büntetésképp a Kaukázus hegyén egy sziklához láncolták, ahol egy sas (Ethon) mindennap a máját marcangolta, ami másnapra újra visszánőtt és begyógyult. Ezen mitológiai történet, kis túlzással talán, de tekinthető a máj regenerációs képességének első írásos emlékének, hiszen ma már tudjuk, hogy a májat ért sérüléseket és sebészeti beavatkozásokat nagyfokú szöveti regeneráció követi. (2. kép)



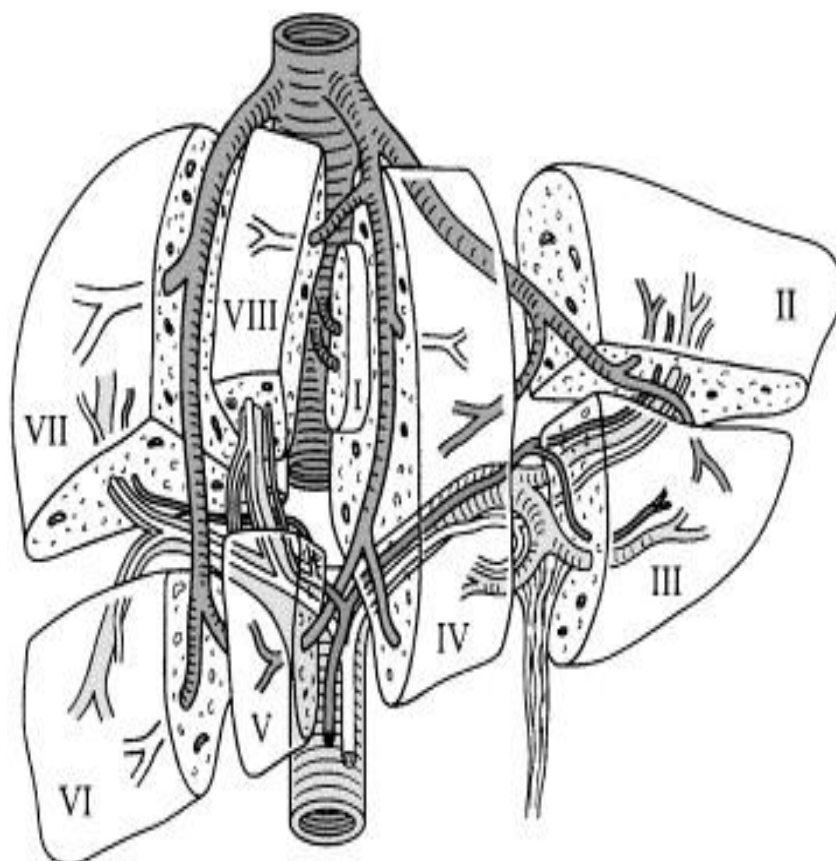
2. Kép: Peter Paul Rubens "Láncolt Prométheus" című festménye [3]

A vallási és mitológiai világon kívül, az ógörög mindennapokban tevékenykedő orvos, Hippokratész, májjal kapcsolatban tett megfigyelései és leírásai pontos kezelési útmutatást adtak a májcisztákkal kapcsolatban. Javasatai alapján a beteg hasán égető késsel ejtett bemetszésen keresztül távozó folyadékot drain segítségével kell elvezetni, mely a beteg gyógyulásához vezethet [4].

A Római Birodalomban Julius Caesar (I.e. 100. - I.e. 44.) idejében élő és munkálkodó Marcus Tullius Cicero (I.e. 106. - I.e. 43) fennmaradt művei hűen mutatják be a hepatoscopia görög és római kultúrába való továbböröklődését, valamint ennek a jóslási formának az életet meghatározó döntésekben betöltött szerepét. Ezenkívül Cicero "A Jóslás" című műve arról is említést tesz, hogy a sztoikusok megfigyelése szerint, az egerek mája télre megnő. Bár további pontos leírás ezzel kapcsolatban nem található, azonban feltételezhető, hogy a szervezet működésének megfigyelése céljából állatkísérleteket már ekkor is végeztek [5].

Az elkövetkezendő időszakok májsebészei többnyire a háborús sérülések (dárda döfés, késelek) kezeléséből álltak, mely számos esetben a sérült elhalálzásával végződött a kezelhetetlen vérzés és az altatás hiányából fakadóan. Ennek következtében hosszú ideig vélte úgy az emberiség, hogy az életet jelentő vér legnagyobb mennyiségben a májban található, így az ember személyiségének és lelkének középpontja is ebben a szervben lakozik. Meggyőződésük alapja azon tapasztalatra épült, miszerint a máj sérülése az érintett személy halálát követelte a jelentős vérvesztés következtében. A Bibliában a Példabeszédek könyve 7:23 is utal a májat ért sérülés halálos voltára, továbbá az említett igeversben megjelenő 'máj' szó eredeti szógyöke megfelel a 'lélek' kifejezésnek. Más nyelvek és kultúrák is megőrizték magukban a szerv fontosságát jellemző kifejezéseket. Többek között az észak-afrikai mondásokban a szülőgyermek valamint a szeretet és szerelem kapcsolatok jellemzésére használt kifejezésekben találhatjuk meg a 'máj' szót (I miss my child = I miss my liver. / You are my heart = You are my liver) [6].

Az altatás és fájdalomcsillapítás ismeretének és gyakorlatának hiányán túl tovább akadályozta a pontosabb anatómiai ismeretek megszerzését, hogy a szigorú egyházi törvények nem tették lehetővé az elhunytak boncolását. Később, az 1500-as évektől kezdődően a kivégzett vagy börtönökben meghalt bűnözők esetében engedélyezetté vált a boncolás, mely Andreas Vesalius (1514 - 1564) és William Harvey (1578 - 1657) munkásságán keresztül az erek lefutásának ismeretét hozta el. Francis Glisson (1597 - 1677) munkásságának jelentős részét a máj anatómiai felépítésének tanulmányozására szentelte és eredményeit az "*Anatomia Hepatis*"-ban foglalta össze. Glisson nevével az orvostanhallgatók már nagyon korán találkozhatnak, hiszen felfedezései a jelenlegi anatómiai tudásunk alapjául szolgálnak. Összefoglaló tanulmányában elsőként tesz említést a portalis és a vena hepatis erek elkülönüléséről és felveti egymáshoz való kapcsolódásuk lehetőségét. Felfedezéseivel kortársait jelentősen megelőzve teszi le a máj vascularis rendszerének ma is elfogadott alapjait. (3. kép)



3. kép: A máj Couinaud klasszifikáció szerinti szegmentális felosztása, a szervben elhelyezkedő fő érkepletek alapján [7]

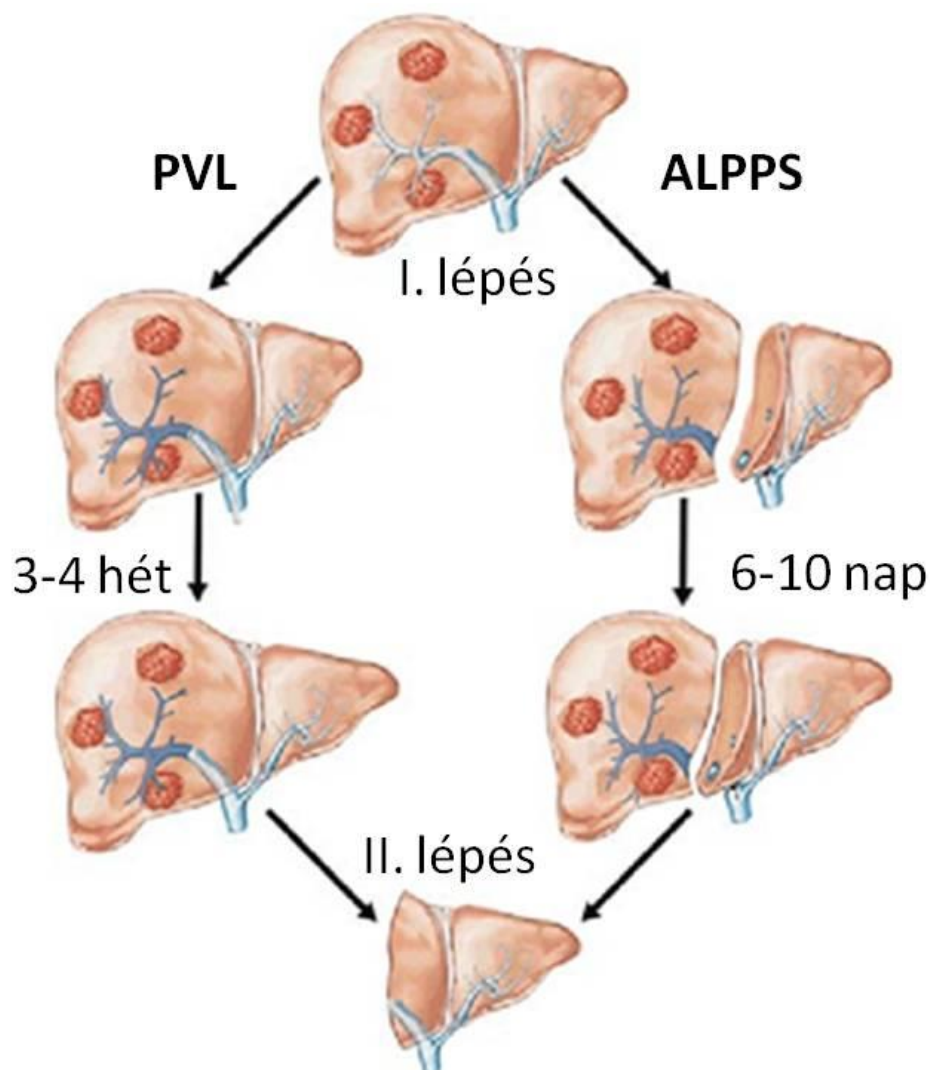
Egészen az 1800-as évek közepéig, az éter bemutatásának napig (Ether Day: 1846. október 16.), kellett várni ahhoz, hogy az altatás bevezetésével feltárható legyen a hasüreg, és hosszabb műtéteket is el lehessen végezni a pácienseken. Az operációk elvégzésével és a boncolások alkalmával egyre több tapasztalat és anatómiai ismeret került felhalmozásra, azonban egy jelentős probléma megoldására még nem került sor. A műtétek során minden alkalommal kialakuló vérzés csillapítása nagy kihívást jelentett a sebészek számára, hosszú ideig nem volt megfelelően alkalmazható módszer a nagyfokú vérvesztés megelőzésére és kezelésére. 1886. január 15-én egy Luis nevű doktor által elvégzett első májresectio során felmerült szövődmény is a szövet csillapíthatatlan vérzésével volt kapcsolatos. A betegből eltávolítani kívánt, gyermekfej méretű nyeles májdaganat lekötése ugyan megtörtént és a daganat eltávolításra került, de a beteg 6 órával később elvérzett a lekötött csonkon keresztül elszivárgó vér

következtében. 1887. január 13-án egy évvel a sikertelen próbálkozást követően, szinte a megszólalásig hasonló szituációba került beteg operációjára került sor. A műtét során Carl Langenbuch (német sebész, 1846 - 1901) doktor a nyeles daganat lekötését és eltávolítását követően számos öltést helyezett a visszamaradó csonkba. Kísérletének sikerét a feljegyzések alapján az mutatta, hogy a beteg gyógyultan hagyhatta el a kórházat (Lazarus Kórház, Sebészeti osztálya, Berlin). A vérzésemes szövödmények továbbra is gátat szabtak a precízebb májsebészet számára, így a sebészeti beavatkozások májjal kapcsolatos eseteinek legnagyobb részét ezt követően is a traumás sérülések ellátása adta, melyek mortalitási rátája megközelítette a 70%-ot (~ 66%) [7]. Langenbuch doktor sikerét követően, 1892-ben Amerikában is végrehajtották az első sikeres májresectiot. A vérzések csillapításának tapasztalata az elkövetkező évekre az elvégzett jobb és bal májlebens resectiok mortalitásának 50% és 18%-ra való csökkenését idézte elő [7]. 1888 és 1897 között Hugo Rex (cseh anatómus 1861 - 1936, Prága) és James Cantlie (brit orvos, 1851 - 1926, London) megismételve és tovább tanulmányozva Glisson munkásságát, kihangsúlyozták a külső anatómiai megjelenés és felépítés fontossága mellett a szerv belső anatómiai viszonyok jelentőségét. Tiszteletükre a máj sebészeti szempontból történő bal és jobb lebenyre történő felosztását jelentő képzeletbeli vonalat, Rex-Cantlie vonalnak nevezzük (ez az epehólyagot a vena cava inferiorral összekötő egyenes). Az 1900-as évek elején egy ausztrál származású brit sebész (James Hogarth Pringle 1863 - 1941) nyulakon kísérletezte ki a vérzésemes szövödmények ellátására alkalmas manővert, a Pringle manővert, mely a mai napig széles körben alkalmazott technika az operációk során. A speciális varratok, kompressziós fogók és csipeszek, valamint a thermokauterizálás további lehetőséget adtak az operációk során fellépő vérzések csillapítására az 1952 és 1954 között. Ezen új vérzéscsillapítási technikák illetve a máj érkepletek mentén történő szegmentális felosztása (Couinaud Klasszifikáció) következtében csökkent a posztoperatív időszakban bekövetkező mortalitás aránya.

A sebészeti ismereteken túl, a perioperatív időszakban alkalmazható képző eljárások fejlődése következtében kiszélesedett a választható eszközök repertoárja. 1952-től kezdődően a kutatás is egyre nagyobb hangsúlyt kapott a májsebészetben. Számos kísérlet mutatta ki, hogy a máj nagyfokú regenerációra képes. A potenciális lehetőségeket felismerve ettől az évtől kezdődően célkitűzéssé vált a májregeneráció pontos mechanizmusának leírása, valamint előnyeinek a klinikumba történő átültetése. Ezen tapasztalatok és innovációk indították el a harmadik korszaknak vagy modern kornak is nevezett szakaszt 1963-tól. Ebben az évben került sor az első májátültetésre, mely egy 3 éves kisfiú esetében vált indokolttá, veleszületett betegsége következtében (biliaris atresia). Sajnálatos módon az operáció során fellépő csillapíthatatlan vérzés következtében életét veszítette. Ezt követő szervátültetések hasonló eredménnyel zárultak, a betegek posztoperatív túlélése nem haladta meg a 23 napot. Bár a szervkilökődés problémájának felismerése korán megtörtént és az operációra kiválasztott betegek az immunrendszert elnyomó kezelésben részesültek (azathioprin, corticosteroidok), a szervkilökődés teljes kezelése nem oldódott meg.

További nehézséget okozott a műtéttechnika következtében kialakuló ischaemia-reperfüziós károsodás, valamint a posztoperatív időszakban kialakuló májelégtelenség és szepszis. A klinikai gyakorlatot megelőzően az 1950-es években Francis Daniels Moore (1913 - 2001) kutyákon kísérletezte ki az addigi ectopicus eljárás mellett az orthotopicus májátültetés lépéseit. Ezt követően számos előrelépésnek és műtéti eljárásnak köszönhetően, 1967-ben Thomas Earl Starzl (1926 - 2017) és munkatársai végrehajtották az első sikeres májátültetést Colorado-ban. A hepatocellularis carcinoma miatt operált beteg még több mint egy évig élt. A következő időszakban megnövekedett a transzplantációk száma, mely növekedésben az 1979-ben felfedezett szervkilökődést gátló szer, a cyclosporin, illetve a későbbiekben bevezetett tacrolimus rendkívüli szerepet játszottak [8]. Ma már több mint évi 34 ezer májátültetést végeznek a világon, számos embernek lehetőséget adva a betegségéből való gyógyulásra [9]. A transzplantált betegek műtétet követő 1 éves túlélése körülbelül 80-90%-ra emelkedett. Manapság a máj transzplantáció egyik legnagyobb kihívását az jelenti, hogy a beültethető szervek száma (donor szervek) sokkal alacsonyabb, mint a transzplantációra várók száma. Az állatkísérletek nagy segítséget jelenthetnek ezen probléma leküzdésében is, azonban megbízható és pontos technikai kidolgozás erre még nem született.

A transzplantáción túl a máj nagyfokú regenerációs képességére alapozó műtéti eljárás jelent meg az 1900-as évek második felétől, a kutatási eredmények sikerének köszönhetően. A nagykiterjedésű, valamint multiplex májdaganatok eltávolítása esetén a szövet olyan nagy mennyiségét szükséges eltávolítani, ami a műtétet követő időszakban posztoperatív májelégtelenség kialakulásához vezet. A daganatos májlebenyek eltávolításához szükségessé vált a visszamaradó májszövet (FLR - future liver remnant) mennyiségének és funkciójának növelése, melyre indukált májregeneráción keresztül nyílt lehetőség. Az elvégzett állatkísérletek rámutattak arra, hogy a véna portae lekötése olyan folyamatokat indukál a szervezetben, mely a lekött lebenyek atrophiajához valamint a nem lekött lebenyek nagyfokú hypertrophiajához vezetnek [10]. Ennek következtében kidolgozásra kerültek a két-lépcsős hepatectomiák. A műtétek során az első lépésben a daganatos lebenyekhez futó véna portae ág kerül elzárása (PVO - portal vein occlusion), melyre két lehetőség adott. Az invazívabb eljárás esetén a portalis ág lekötése (PVL - portal vein ligation), míg a kevésbé invazív eljárás során az érkeplet embolizációja (PVE - portal vein embolization) történik meg. Az ezt követő 3-4 hét alatt a visszamaradó májszövet (FLR - future liver remnant) mérete megfelelő lesz, így második lépésben eltávolításra kerülhetnek a daganatos szövetek.



4. Kép: PVL és ALPPS műtéti eljárások főbb lépései [11]

2012-ben azonban egy másik két-lépcsős hepatectomiáról számoltak be, mely rövidebb idő alatt hasonló, illetve nagyobb mértékű regenerációt idézett elő a visszamaradó szövetekben. Az ALPPS-ként (Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy) megjelenő eljárás első lépésében a vena portae ág lekötésén kívül, a lekötött és nem lekötött lebenyek határán parenchyma transsectiot hajtottak végre. Ezen eljárás népszerűségét és szenzációját talán az adta, hogy a két műtét között nem szükséges 3-4 hét várakozási idő, mivel 6-10 nap alatt olyan nagyfokú regeneráció zajlik le, mely lehetővé teszi a második műtét korábbi elvégzését. 2012 után lelassult ezen műtéti típus alkalmazása a magas mortalitási arányok miatt, hiszen a nagyfokú volumennövekedés mellett a funkcionális regeneráció elmaradása számos problémához vezetett. Manapság az ALPPS-al kapcsolatos kutatások fő célkitűzése a funkcionális regeneráció elősegítése. Az eredmények hatására ezen műtéti eljárás kezdi reneszánszát élni. A jobb betegszelekció és a visszamaradó májvolumen funkcionális állapotát is

mérő eljárások segítik a második műtét időpontjának kitűzését. Mindezen lehetőségek alkalmazása odáig fejlődött az utóbbi időben, hogy lehetőség van a máj akár egyetlen szegmentumának olyan fokú regenerációját előidézni, hogy a többi szövetrész eltávolítására is lehetőség nyílik. Ez az egyetlen szegmentum képes ellátni a szervezet igényeit a műtétsorozat második lépését követően. (monosegment ALPPS)

A máj regenerációs képességének transzplantációs célra történő felhasználása jelentős előrelépést jelenthet a donorszervek hiányára. Jelenleg is folyó kutatások a vena portae embolizációjában látnak lehetőséget ezen problémakör leküzdésére. Amennyiben egészséges egyénben képesek lennének ideiglenes vena portae embolizációra, mely iniciálja a regenerációs folyamatokat, a megnövekedett egészséges szövetből nagyobb mennyiségű szövet kerülhet átültetésre. Habár ezen eljárás ma még csak hipotézis, és megvalósíthatósága számos kérdés elé állít bennünket, nem szabad elfelejtenünk, hogy már oly sokszor hasonló innovatív és futurisztikus ötletek lendítették előre a medicina fejlődésének történetét.

Hazánkban a máj sebészete a nemzetközi tendenciák ütemében fejlődött. Az érzéstelenítés és altatás bevezetését megelőzően, a hazai sebészek számára is a máj traumás sérüléseinek ellátása merítette ki szervezetünk legnagyobb mirigyének műtéti úton történő kezelését. Az altatás megjelenését és elterjedését követően, 1897-1908 között, az I. Sz. Sebészeti Klinikán a máj sebészetét tekintve, legnagyobb számban cysta fenestratiót végeztek el [12]. Sajnálatos módon a vérzéscsillapítás nemzetközi szinten is tapasztalt nehézségei a magyar májsebészet fejlődésében is gátat szabtak, azonban az egyre növekvő tudás és tapasztalat, rendkívül gyors ütemű fejlődést hozott. Az 1900-as évektől kezdődően, a nemzetközi eredmények hatása a Klinikára is kezdett begyűrűzni, valamint Szécsény Andor (1920 - 2002) professzor úr munkásságának következtében megalakult a Kísérleti Műtő, mely további kutatásra és fejlődésre adott lehetőséget. Az állatkísérletes modelleket felhasználva a szervátültetés előkészítését célzó kutatások indultak, majd később, 1954-től a máj sebészetét érintő kérdések megválaszolása került a középpontba [13]. Mára a Klinikán folyó máj műtétek esetén is elmondható, hogy eredményességüket és a posztoperatív időszak kimenetelét tekintve is megegyeznek a nemzetközi szintű adatokkal, mely hozzájárul a betegbiztonság magas szintre emeléséhez és a betegségekben történő minél gyorsabb felépüléshez.

Áttekintve a májsebészet hosszú évszázadokon átívelő történetét, elmondhatjuk, hogy az ókori empirikus és szakrális tapasztalatokon keresztül mára hatalmas fejlődésen ment keresztül. Számos beteg sorsát és betegségének lefolyását megváltoztatta a társszakmák, valamint a sebészet eszközeinek és a rendelkezésre álló technikáinak fejlődése. A modern kor innovatív eljárásainak megvalósítására a májsebészeti centrumokban rendelkezésre álló speciális eszközpark teremt lehetőséget mind hazai, mind nemzetközi szinten.

Irodalomjegyzék:

1. RIVA M. A. et al.: "The city of Hepar": rituals, gastronomy, and politics at the origins of the modern names for the liver. *Journal Hepatology*. 55. 2011. 1132-1136.
<https://doi.org/10.1007/s00464-011-1784-0>
2. https://ng.24.hu/kultura/2007/06/29/beazonositottak_hatsepszut_farao_mumiajat/ Letöltés dátuma: 2022.04.08.
3. RUBENS P. P. <https://www.philamuseum.org/collection/object/104468>, Letöltés dátuma: 2022.04.08.
4. FELEKOURAS E. S. et al.: The history of liver surgery, hepatectomy and haemostasis. *Hellenic Journal of Surgery*. 82. 2010. 280-296. <https://doi.org/10.1007/s13126-010-0046-2>
5. CICERO M. T.: - A jóslásról, Fordította, a jegyzeteket és az utószót írta Hoffmann Zsuzsanna. 2010.
6. REUBEN R.: The body has a liver. *Hepatology* 39. 2004. 1179–1181.
<https://doi.org/10.1002/hep.20199>
7. FAN M. H.: Resection of liver tumors: technical aspects. *Surgical Oncology*. 10. 2002. 139-152. [https://doi.org/10.1016/s0960-7404\(02\)00002-6](https://doi.org/10.1016/s0960-7404(02)00002-6)
8. MEIRELLES JÚNIOR R. F. et al.: Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 13. 2015. 149-152. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082015rw3164>
9. <https://www.statista.com/statistics/398685/liver-transplants-by-world-region/> Letöltés dátuma: 2022.04.10.
10. ROUS P., LARIMORE L. D.: Relation of the portal blood to liver maintenance: A demonstration of liver atrophy conditional on compensation. *Journal of Experimental Medicine*. 31. 1920. 609-632.
11. BUDAI A. et al.: Animal Models for Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS): Achievements and Future Perspectives. *European Surgical Research*. 58. 2017. 140-157. <https://doi.org/10.1159/000453108>
12. HAHN O. et al.: Májsebészet a Semmelweis Egyetem I. sz. Sebészeti Klinikáján. *Magyar Sebészet*. 73. 2020. 95-99. <https://doi.org/10.1556/1046.73.2020.3.5> 13.
<https://semmelweis.hu/sebeszet/a-klinikarol/a-xvii-szazadtol-napjainkig/tanszekvezetok/szecseny-andor/> Letöltés dátuma: 2022.04.29.