

## Válasz Dr. Szendrői Miklós professzor úr, az MTA doktora opponensi bírálatára

Nagyon szépen köszönöm Professzor Úrnak, hogy elvállalta MTA Doktori értekezésem bírálatát. Professzor úr bírálatában tett kritikai megjegyzésekre és kérdésekre azok sorrendiségének megfelelően igyekszem választ adni.

**Opponensi vélemény:** *Célszerű lett volna az értekezés célkitűzéseit tagoltabban pontokba szedni, hogy megkönnyítse a bíráló számára az ezzel egybe vetett eredmények értékelését.*

**Válasz:** Köszönöm bírálóm javaslatát, mindenképp nyilvánvalóbbá tette volna a munka célkitűzéseit, ha ezeket pontokba is szedem. MTA doktori értekezésem tartalomjegyzéke szolgálhat iránymutatásként ezen hiány pótlására, ahol a 3. fejezetben két fő alfejezetre osztottam saját tudományos munkámat: 3.1. A Mozaikplasztika Kísérletes Eredményei Lovak Térdízületében; 3.2. Saját Klinikai Esetek Összefoglalása. A 3.1. fejezetben belül vizsgáltam, hogy a medialis femur condylusba történő autológ átültetések kimenetelét befolyásolja –e a felszín-közei kollagén rostok orientációja, valamint ízületi biomarkerek vizsgálatával monitorizáltam az átültetést követő ízületen belüli viszonyokat. A 3.2. fejezetben összefoglaltam az elmúlt 25 évben műtött ízületi transzplantációs eseteimet, melyeket Kanadában, Svájcban, Belgiumban és Magyarországon végeztem. Még egyszer köszönöm, hogy bírálóm felhívta figyelmemet a „célkitűzések” rész precízebb megszerkesztésének igényére.

**Opponensi vélemény:** *A kísérletes rész és a saját klinikai esetek az anyag és módszer tekintetében jelentős átfedéseket tartalmaznak.*

**Válasz:** Teljesen egyetértek bírálóm megjegyzésével. A kísérletes részt a közelmúltban végeztem munkatársaimmal, ezért ebben a leírásban az elmúlt 25 év klinikai és kísérletes tapasztalatai alapján kiforrott módszert használtam és írtam le. Természetesen a legutóbbi kísérletekhez szükséges speciális felszerelés adta feladatok pl. orientációjában megjelölt graft vétel csak itt került leírásra. A saját esetek kapcsán erre nem volt szükség. A kezdeti próbálkozások azt mutatták, hogy érdemes az oltványokat artroszkóposan venni, de artrotómiából beültetni. Összességében a saját esetek során egy 25 év alatt kiforrott, és apróságaiiban folyamatosan változó anyag és módszer alkalmazását írtam le, míg a kísérletes munka az adott kérdés felvetéshez adaptált, de sok tekintetben hasonló eljárás szerint történt.

**Opponensi megjegyzés:** *Professzor úr említi, hogy nem volt módja megismerni MTA doktori pályázatomban beadott publikációim összesített impakt faktorát, valamint a cikkeimre való hivatkozásokat.*

**Válasz:** Az MTA doktori értekezés során benyújtandó dokumentumok között 2017-ben már nem kérték a jelölt által publikált cikkek összesített impakt faktorait, csak a publikációkhoz tartozó hivatkozások jegyzékét. A habitus vizsgálat során felmerült hasonló kérdések miatt megkértem 2017-ben a hivatalos kimutatásomat, amely röviden összefoglalva a következő adatokkal szolgált: 2017. május 15. keltezéssel, összesített IF: 32,152, ebből a PhD után megjelent cikkek kapcsán: IF: 29,476. Összes független hivatkozások száma 2017. május 17. keltezéssel: 854, ebből a PhD fokozat megszerzését követően 455 a független hivatkozások száma.

**Opponensi vélemény:** *Elsősorban az átvett ábrák esetében (pl. 7. ábra), de egyes saját ábrák esetében (pl. 15. ábra) valamint egyes röntgenfelvételek esetében (31. és 33. ábra), bírálóm nem tartja megfelelő minőségűnek a dolgozatban található ábrákat.*

**Válasz:** Teljesen egyetértek bírálómmal a röntgenfelvételek esetében. Elsősorban a subchondralis ciszták esetében a caudo-craniális felvételek esetében sajnos 60-90 cm-es rétegvastagságon keresztül kell, hogy a röntgen megfelelő felvételt készítsen. Tovább nehezíti a helyzetet, hogy ez a rétegvastagság az adott 24-x30 cm-es kazetta méreten belül 20-30 cm-es ingadozást mutat. Ez az oka annak, hogy igen nehéz egy ló térdízület esetében azt a részletgazdagságot biztosítani, ami humán térd felvételek esetében jogos elvárás. Tovább rontotta a minőséget a színes nyomtatás is, digitális formában ezek az illusztrációk több információval szolgálnak. A 15. ábra egy intraoperatív felvétel, azért hagytam bent a dolgozatomban, mert a lényegét, vagyis a jelző tüskének a vételhez viszonyított helyzetét így is jól illusztrálja. Egyetértek bírálómmal, hogy a mélység élesség nem megfelelő ennél az illusztrációnál. A 7. ábra esetében meg kell, hogy elégedjünk az immunhisztokémia által nyújtott szín és részletgazdagsággal, úgy gondolom, hogy ezt megfelelően adja vissza a nyomtatott formájú illusztráció is. Köszönöm, hogy bírálóm felhívta ezekre a fontos szempontokra a figyelmemet.

**Kérdés:** *CT vagy MR vizsgálat történt –e a kísérleteknél? A röntgen felvételek elegendőek –e egy subchondralis ciszta nagyságának, kiterjedésének megítélésére?*

**Válasz:** Nem történtek CT ill. MR vizsgálatok a dolgozatban leírt kísérletek esetében. A röntgenfelvételek elegendőek ló esetében egy subchondralis ciszta kiterjedésének műtét előtti megítéléséhez. Sajnos a térdízület CT vizsgálata élő lovon altatásban is igen nehézkes, nagyon reméljük, hogy a jövőben sikerül az Egyetemnek Közép-Európában egyedülálló lehetőségként egy 90 cm-es gantry átmérővel rendelkező CT készüléket beszereznie lovak vizsgálatához, és ez így lehetővé válik. A kísérletek során nagyon jó ötletnek tartom professzor úr javaslatát, miszerint érdemes lenne megvizsgálni kisszeletes mikro CT vizsgálatok segítségével az átültetett graftokat és környezetük csontszerkezetét. Ez sok igen hasznos új információval szolgálhat, ha mód van rá, mindenképp beépítem a következő, -és már tervezés alatt álló-ló-transzplantációs kísérletem feldolgozási részébe. Köszönöm a jövőbe mutató és előreívő ötletet.

**Kérdés:** *A Metrimed Műszergyártó céggel közösen kifejlesztett speciális műszerkészletet használtunk –e, vagy ezek a 20 évvel ezelőtti, Hangody professzor úrral közösen végzett ló műtétek idejéből származnak?*

**Válasz:** A Metrimed Műszergyártó céggel folyamatos műszer fejlesztéseket végeztünk az elmúlt 20 év során. Az MTA doktori értekezésemben szereplő kísérletekhez egy teljesen új műszerkészlet került a Metrimed Kft-vel kifejlesztésre 2014-ben. Ezeket a műszereket használtam az elmúlt 5 év klinikai esetei kapcsán is. Úgy gondolom, hogy már csak az utolsó finomra hangolás van hátra ahhoz, hogy egy kifejezetten lóra adaptált műszerkészletet bocsáthassunk a lósebész specialisták rendelkezésére. Kínálkozó lehetőség lehet a 2019-ben Budapesten megrendezésre kerülő European College of Veterinary Surgeons éves kongresszusa, ahol egy külön szekcióban kapott helyet az ízületi felszín rekonstrukció lovon.

E helyről is meg szeretném köszönni a Metrimed Kft munkatársainak, ezen belül is Kotormán Istvánnak és munkatársainak a munkám során nyújtott önzetlen segítségét!

**Kérdés:** *Mi a magyarázata annak, hogy a nagyobb mechanikai nyomás lovaknál jobb minőségű porcképződést indukál a donor területen?*

**Válasz:** Pontos magyarázatunk jelenleg még nincs erre a jelenségre. Tény, hogy a mediális femur trochleán készített donor csatornák egy éves utánkövetések alapján jelentős részben jó minőségű hyalin porccal voltak fedve, elsősorban a perifériás területeken. Ezt a ló térd egyedülálló anatómiai sajátosságaival magyarázzuk. Feltételezésünk, hogy a térd hajlítása és nyújtása során a mediális femur trochlea felszínén nyomás alatt csúszó „patella hurok” (intermediális és mediális patella szalagot proximálisan összekötő cartilago parapatellare) nagy mértékben elősegíti a donor csatorna peremszéléről az ún. porckúszás jelenségét. Ezt a jelenséget más szerzők is említik (Bruns és mtsai 1992). Módos professzor úr kitűnő szövettani illusztrációival és feldolgozásával 2014-ben jelentettünk meg egy közös szakcikket ezzel a témával kapcsolatban lovon (Bodó és mtsai 2014). Másik lehetőség, hogy ezen a kevésbé teherviselő felszínen jobb gyógyulási kapacitással bír a ló térdízülete, de ez a kijelentés további bizonyítást igényel.

**Kérdés:** *Mi a magyarázata annak, hogy a kollagén rostok felszíni orientációjához való alkalmazkodás, ill. a 90 fokos elforgatás nem mutatott eltérést a mediális femur condylusba történő beültetéseknel?*

**Válasz:** Az ízületek felszínén elhelyezkedő kollagén rost szerkezet orientációját emberen és kutyán is vizsgálták (Below és mtsai 2002, Böttcher és mtsai 2009). Lovon végzett vizsgálataink hasonló elrendezést mutattak, ezért merült fel a gondolat, hogy megvizsgáljuk, befolyásolja-e a graftok elforgatása a porc beépülését. Vizsgálataink alapján azt a következtetést tudtuk levonni, hogy a technikai nehézségek, a precíz, tizedmilliméterre pontos beültetés valószínűleg jobban befolyásolja az interface területek résmentes fúzióját. Igen fontos további szempont az oltványok subchondralis csont területének, valamint porcsapkájának minél „atraumatikusabb” vétele és beültetése és az itt elkövethető hibák, mint pl. egy túlzott erővel történő beültetés elkerülése. Mivel az oltványok vétele és a beültetés sem ipari pontossággal történik, csak annyit jelenthetünk ki, hogy a jelenleg szemmértékkel és klinikai tapasztalattal vételezett graftok és azok beültetése során nem lehetett különbséget tapasztalni az oltványok 90 fokos elforgatásakor.

**Opponensi vélemény:** *Opponensem ellentmondást érez azon két tapasztalat között, hogy lovon, ha jól látható rés marad a beültetett porc sapkája és a környéki porc között, ez ciszta kialakulásához vezethet, miközben emberen bevett gyakorlat, hogy a cilinderek között porcfosztott interface területeket hagyunk.*

**Válasz:** Kold és mtsai 1986-ban publikált kísérletes eredményei alapján a teherviselő ízületi felszínen ejtett, teljes porcréteget érintő lineáris sérülés képes subchondralis ciszták kialakulását indukálni a mediális femur condylusban lovon. Nagy különbséget jelent az a tény, hogy a humán műtétekkel ellentétben lovak esetében nem tudunk a műtétet követően tehermentes időszakot biztosítani. A ló a műtétet követően egy órán belül több száz kg súllyal nehezedik a transzplantált teherviselő felszínre. A mozgás során a lépések dinamikus pumpa funkciója megnöveli annak az esélyét, hogy a megnövekedett nyomás során a fennálló résbe préselődő ízületi nedv kialakítsa a fent említett subchondralis cisztás elváltozást. Ló esetében az

átültetésre kerülő oltványok között lehetőség szerint nem hagyunk porcmentes területet. Ez jól megvalósítható lovak subchondralis cisztás elváltozásai során, mivel a ciszta felett lévő porc jelentős része egészséges hyalin porc (Jeffcott és mtsai 1983).

**Kérdés:** *Befolyásolta –e a klinikai eredményeket (pl. sántítás időtartama) a graftok száma és a léziók nagysága?*

**Válasz:** A léziók nagysága általában összefüggött a beültetett graftok számával. Kezdetben csak 6.5 mm-es graftokat használtam, mely gyakorlatot 2001-től a 8,5 mm graft beültetések irányába toltam el, mivel a gyakorlati tapasztalat azt mutatta, hogy egy 8,5mm-es graft segítségével a subchondralis ciszták nagy része kitölthető lovon. Nagyobb kiterjedésű léziók gyógykezelésével próbálkozva (ld. 10. és 11. eset 76. oldal) azt tapasztaltam, hogy csak enyhe fokú javulást lehetett elérni, de a porcfosztott területre történő 5-6 db 8,5 mm-es graft beültetése a közti területen porcfosztott részekkel lovon nem működött kellőképpen. Ciszta képződés, valamint egy beültetett graft porcsapkájának 2-3 mm-es subchondralis csonttal együtt történő letörését is tapasztaltam az adott eset kontroll artroszkópos vizsgálata során. Ha viszont egészséges ízületi porccal borított területre ültettem be a 3-6 graftot, ezek száma nem befolyásolta a műtét utáni közvetlen állapotot, ill. az elért javulás mértékét. A műtét utáni posztoperatív szakban nem találtam különbséget a beültetett graftok száma és a műtét utáni sántaság foka között.

**Kérdés:** *Elfogadható eljárás –e a jövőben pl. értékes lovak esetében, hogy más, fiatalabb lóból származó allograftokat ültessünk át a beteg ízületi felszínre?*

**Válasz:** Technikailag kivitelezhető egy másik lóból vett friss graft átültetése megfelelő kimosást követően. A kérdés, hogy a donor ló honnan származik? Egy hivatalos bélyegzéssel nem rendelkező, tanulatlan fiatal 1-2 éves csikó értéke 200-250.000 Ft körül van ma Magyarországon. Egy mozaikplasztika műtét ló esetében 300.000 Ft-jába kerül a tulajdonosnak. Egy értékesebb ló 5-20 millió Ft valós piaci értéket is képviselhet. Elképzelhetőnek tartom, hogy a tulajdonos megvásárolja a donor lovat, mely a femoropatellaris ízületből vett graftok kivétele után teljes értékű lóként akár eladható fél évvel később, hiszen mindkét oldali femur trochleájából kivett 1-2 db 8,5 mm-es graft elegendő oltványt jelentene egy átültetéshez. A vételi helyek kapcsán kialakuló, ill. fennálló sántaságot egy esetben sem tapasztaltam az elmúlt 25 éve során, ennek ellenére álltavédelmi szempontból át kellene először vizsgálni ezt az eljárást, ha igény lenne rá. Szintén realitással bíró további lehetőség, hogy egyéb okok miatt elaltatásra kerülő fiatal állatból veszünk megfelelő oltványokat és ezeket megfelelően tároljuk a már beültetésre váró beteg műtetre kerüléséig.

**Kérdés:** *Milyen hosszúak voltak a graftok a furatokhoz képest? Ugyanakkorák, vagy valamelyest rövidebbek?*

**Válasz:** A graftok hosszát 1-2mm-rel rövidebbre alakítottam a fűrt csatornákhöz képest. Ennek oka az volt, hogy a tökéletesen merőleges vétel nehezen kivitelezhető, ezért gyakran az egyik oldalán 0,5-1 mm-rel hosszabb graft kell, hogy illeszkedjen a fűrt csatornába. Lovon a felszín fölé emelkedő graft nagyobb problémát jelent a meniscussal való interferálás miatt, mint egy, az egyik szélén 0,5 mm-rel a felszín alá süllyesztett oltvány.

Összefoglalva, a kezdeti 1-2 mm-rel mélyebbre fűrást később igyekeztem csökkenteni, de ez néhány esetben gondot jelentett, mert a graftot nem tudtam elég mélyre süllyeszteni.

Ilyenkor a pótgraftot vettem igénybe, és ráfúrva a beültetett graftra ültettem be a pótgraftot a megfelelő mélységben. Ezen tapasztalatok birtokában tértem vissza ahhoz a gyakorlathoz, hogy a beültetendő graftnál 1-1,5 mm-rel mélyebb furatot készítek. Fontos megjegyezni, hogy ló esetében igen kemény a subchondralis csont, ezért az egyik legnagyobb veszélyt a graft túlzott erővel történő süllyesztése jelenti, melynek során a subchondralis csont és az átültetett hyalin porc egyaránt sérülhet.

**Kérdés:** *„Enyhén ferde porcsapkával bíró graftok - nem merőleges fűrt lyukakba történő süllyesztése” – mennyire tekinthető megengedő módszernek?*

**Válasz:** A kérdés szervesen kapcsolódik az előző kérdéshez. Személyes gyakorlatomban minden fűrt csatorna esetében megnézem tágitó használata közben, hogy a tágitón körkörösén jelzett mélység mennyire szimmetrikusan helyezkedik el a felszínen. Enyhe eltéréseket szinte minden esetben tapasztalok, s mivel a graftok szintén mutatnak a legtöbb esetben nüansznai eltérést a hyalin porc sapka szimmetriáját tekintve, a kettőt próbálom meg adaptálni egymáshoz. Olyan irányba süllyesztem be a kiválasztott graftot, hogy a két enyhe aszimmetria lehetőség szerint kioltva egymást optimális ízfelszín kongruenciát eredményezzen. Saját klinikai tapasztalatom alapján ez igen jól működik. Természetesen itt az esetek döntő többségénél 1 mm-en belüli eltérések kölcsönös kompenzálását lehet sikeresen elvégezni. Addig, amíg nem tudunk kifejleszteni egy tizedmilliméter pontossággal minden irányból merőleges vételt és beültetést, úgy gondolom, hogy ez a klinikai gyakorlat mindenképp megtartandó.

**Opponensi vélemény:** *Bírálom ellentmondást érez azon két megállapítás között, miszerint kontroll artroszkópos vizsgálatok során több esetben tapasztalt, donor csatornákat borító rostos porc felrostozódás miatt javaslom a donor ízület kontroll artroszkópos vizsgálatát és debridementjét annak ellenére, hogy klinikai tünetek nem jelentkeztek ezeknél az ízületeknél. Kérdés, hogy negatív klinikai tünetek mellett is szükségesnek látom –e kontroll artroszkópos vizsgálatok elvégzését az egyébként kevésbé teherbíró donor ízületek esetében?*

**Válasz:** A felrostozódott ízfelszín potenciálisan hosszú távon osteoarthritis kialakulásához vezethet (Hurtig és mtsai 2001, Pearce és mtsai 2003, McIlwraith és mtsai 2010). Ennek ellenére az egy éves után követések során nem tapasztaltunk a donor ízületekhez kapcsolható mozgászavart. A kezdetben feltelt femoropatellaris ízületek esetében a műtétek után 2-3 hónappal makroszkóposan már nem lehetett ízületi effúziót megállapítani. Ennek ellenére hosszú távon nem zárható ki, hogy az ízületben a felrostozódásnak megfelelően évekkel később klinikai tünetekben is megnyilvánuló osteoarthritis alakul ki a felrostozódott ízületi porcból felszabaduló gyulladásos mediátorok (TNF $\alpha$ , IL-1, metalloproteinázok stb.) következtében. A kontroll artroszkópos vizsgálatok javasolását ezen megfontolások alapján tartom etikusnak, de kötelezővé természetesen egy tulajdonos számára sem teszem, tehetem. Így a tulajdonos szabad választása alapján végzem el a kontroll artroszkópiák során - ha szükséges - a felszíni debridementet, valamint donor és recipiens terület dokumentálását, ami további információkkal járulhat hozzá a jövő fejlesztéseihez.

Köszönöm, hogy professzor úr bírálatában a témaválasztásomat ma is aktuálisnak és előremutatónak találta, valamint eredményeimet a napi gyakorlatba átültethetőnek ítélte meg. Tény, hogy számos megválaszolatlan kérdés maradt 25 év után is lovak teherbíró ízületi felszíneinek osteochondralis transzplantációival kapcsolatban. A donorhelyek további

optimalizálása, az állatok életkorának megfelelően az allograft transzplantáció adta lehetőségek feltérképezése, a műtött állatok terhelhetőségének szélesebb körben történő után követése megannyi jövőbeni kutatás alapjául szolgálhat.

Ismételten köszönöm professzor úr részletes bírálatát, építő kritikáit és elismerő szavait. Bízom benne, hogy válaszaimat elfogadja és MTA doktori értekezésemet továbbra is támogatni tudja.

#### Szakirodalom

Below S, Arnoczky SP, Dodds J, Kooima C, Walter N. (2002): The split-line pattern of the distal femur: A consideration in the orientation of autologous cartilage grafts. *Arthroscopy*. **18**, 613-617.

Bodó, G., Vásárhelyi, G., Handgody, L., Módos, L. (2014): Mosaic arthroplasty of the medial femoral condyle in horses – an experimental study. *Acta Vet. Hung.* **62**, 155–168.

Böttcher P, Zeissler M, Maierl J, Grevel V, Oechtering G. (2009): Mapping of split-line pattern and cartilage thickness of selected donor and recipient sites for autologous osteochondral transplantation in the canine stifle joint. *Vet. Surg.* **38**, 696-704.

Hurtig, M., Pearce, S., Warren, S., Kalra, M., Miniaci, A. (2001): Arthroscopic mosaic arthroplasty in the equine third carpal bone. *Vet. Surg.* **30**, 228-39.

Jeffcott, L.B., Kold, S.E. and Melsen, F. (1983): Aspects of the pathology of stifle bone cysts in the horse. *Equine Vet. J.* **15**, 304-311.

Kersten, J.P., Lierse, W. and Silbermann, M. (1992): Autologous rib perichondrial grafts in experimentally induced osteochondral lesions in the sheep knee joint: morphological results. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.* **421**, 1–8.

Kold, S.E., Hickman, J., Melsen, F. (1986): An experimental study of the healing process of equine chondral and osteochondral defects. *Equine Vet J.* **18**, 18-24.

McIlwraith, C.W., Frisbie, D.D., Kawcak, C.E., Fuller, C.J., Hurtig, M., Cruz, A. (2010): The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the horse. *Osteoarthritis Cartilage*. (Suppl 3) **18**, 93-105.

Pearce, S.G., Hurtig, M.B., Boure, L.P., Radcliffe, R.M., Richardson, D.W. (2003): Cylindrical Press-Fit Osteochondral Allografts for Resurfacing the Equine Metatarsophalangeal Joint. *Vet. Surg.* **32**, 220-230.

Budapest, 2018. április 22.

Aláírás:

.....  
Dr Bodó Gábor