

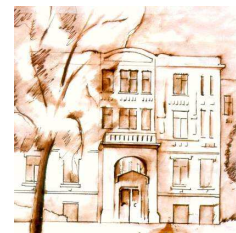
dc_36_10

Urológiai fejlődési rendellenességek kutatása és ellátása

Nyirády Péter dr.

Doktori értekezés

Budapest, 2010



BEVEZETÉS

A húgyutak és a férfi nemi szervek fejlődési rendellenességeinek jelentőségét nemcsak gyakorisága támasztja alá, hanem azt az egyénre, annak közvetlen környezetére és a társadalomra gyakorolt hatása is bizonyítja. A húgyutak és a nemi szervek helyes fejlődésének szerkezeti és molekuláris szinten való megértése feltétele annak, hogy a fejlődési rendellenességeket a leghelyesebben tudjuk kezelni. A veleszületett elváltozások ellátása egy egész életre szól és a kezelés nemcsak az egyén életminőségét, hanem társadalmi beilleszkedését is jelentősen befolyásolja. A húgyutak fejlődési rendellenességei a vizeletkiválasztást és a vizelet elvezetését érintik, elégtelen működésük gyermekkori-, vagy később felnőttkori veseelégtelenséghez, következményes művesekezeléshez vezethet. A férfi nemi szervek veleszületett elváltozásai befolyásolják az egyén reprodukciós képességét, és jelentősen meghatározzák pszichoszexuális fejlődését, későbbi társadalmi beilleszkedését. A fejlődési rendellenességek gyermekkori ellátását követően elengedhetetlen az egész életen keresztül tartó ellenőrzés, hogy indokolt esetben a szükséges további helyreállító sebészeti beavatkozás mihamarabb elvégezhető legyen és minél kisebb maradandó károsodás jöjjön létre. Az élet kialakulásának, benne az emberi szervezet felépítésének megismerése már az emberiség létezése óta foglalkoztatja az embereket. A tudomány fejlődése ugyan lehetővé tette és napjainkban is segíti az összefüggések és folyamatok pontosabb felismerését, de el kell ismernünk, hogy az ismereteink még ma is nagyon a felszínesek. Az emberi szervezet kifejlődésének és működésének vizsgálata alázatra is inti a szemlélőt, mert ilyen csodálatosan működő, minden pillanatában tökéletességet igénylő folyamat az emberi agy számára felfoghatatlan. A fejlődési rendellenességek kezelésében törekednünk kell a tökéletességre, de azt tudomásul kell vennünk, hogy a természetet és annak kifogástalan eredményét elérni soha nem tudjuk.

CÉLKITŰZÉS**I. A HÚGYHÓLYAG MŰKÖDÉSÉNEK KÍSÉRLETES VIZSGÁLATA ÉP ÉS KÓROS FEJLŐDÉS ESETÉN****I/1. Az egészséges húgyhólyag fejlődése****I/2. A fejlődő húgyhólyag simaizomzat összehúzódnási képességének vizsgálata**

Az emberi magzatban az első trimeszter végére a húgyhólyag hosszanti és körkörös detrusor izomcsoportjai elkülönülnek, majd csoportba rendeződnek. Ekkora tehető a vizelettartó képesség kialakulásának lehetősége. Állatokon vizsgálták a hólyag fejlődésének állomásait molekulár biológiai és embriológiai szempontból és a fejlődés stádiumait összehasonlították a húgyúti elzáródásban látott képpel. Ugyanakkor az egészségesen fejlődő húgyhólyag élettani fejlődése nagyon szegényesen feltárt terület. Célunk, állatkísérletben a fejlődő detrusor simaizom cholinerg és purinerg beidegzésének megismerése és a húgyhólyag élettani működésének megértése volt.

I/3. A húgyhólyagműködés károsodásának intrauterin vizsgálata bárányban, hátsó húgycső leszorítás esetén

Humán magzatban az alsó húgyúti obstrukció leggyakoribb oka a hátsó húgycső billentyű. A veleszületett rendellenességek közül e betegség vezet leggyakrabban gyermekkori vég-stádiumú veseelégtelenséghez. Az elváltozástól proximálisan tágulat alakul ki, mely az uréterekben vesico-ureteralis refluxal párosul. Súlyosabb fokú rendellenesség esetén még az intrauterin

korban felismert és postnatalisan azonnal kezelt betegekben is maradandó károsodás jön létre, mely egész életen keresztül urológiai ellenőrzést és ellátást tehet szükségessé. A magzati és újszülöttkori hátsó húgycső billentyűvel rendelkezők hólyagjában a detrusor simaizom működésének élettana és az obstrukció következtében végbemenő szövettani változások nem pontosan tisztázottak. Vizsgálataink célja a húgyhólyag simaizom összehúzódásának tanulmányozása volt a méhen belül létrehozott 30 napos részleges vizeletfolyási akadály után. Hipotézisünk az volt, hogy az intrauterin kialakult hátsó húgycső billentyű gátolja a húgyhólyag detrusor izomzatának összehúzódási képességét, beidegzését és a hólyag térfogat-nyomás kapcsolatát.

II. AZ URÉTER MŰKÖDÉSÉNEK TANULMÁNYOZÁSA IN VITRO ÉS IN VIVO KÍSÉRLETBEN

II/1. Az uréter fejlődése, anatómiája és élettana

II/2. Részleges alsó húgyúti elfolyási akadály mellett az uréter simaizom összehúzódási képességének változása magzat bárányban

Az alsó húgyúti elzáródás a húgyhólyag anatómiai és élettani elváltozásán túl kétoldali húgyvezeték tágulattal is jár. Nagyon kevés adat áll rendelkezésünkre a húgyvezetékben végbemenő morfológiai és élettani elváltozásokról, melyek pontos megismerése adhat reményt a helyes kezelés megválasztására. Állatkísérletben célunk volt az alsó húgyúti részleges elzáródás mellett a tágult uréterek simaizomműködésének tanulmányozása is.

II/3. Új videomikroszkópos módszer az uréter perisztaltika in vivo vizsgálatára

Az in vitro vizsgálatok esetében mindig felvethető, hogy azok mennyire felelnek meg a valódi in vivo működésnek. Célunk volt egy olyan állatmodell és vizsgálómódszer felállítása, mely lehetővé teszi az uréterek élettani működésének megértését, az uréter falának és perisztaltikájának megismerését, mely a későbbiekben a pathológiás in vivo kutatásokban is felhasználható.

III. A HÚGYCSŐ ÉS A NEMI SZERVEK EGYES FEJLŐDÉSI RENDELLENESÉGEINEK KLINIKAI VIZSGÁLATA

III/1. A húgycső és férfi nemi szervek fejlődése és rendellenességei

III/2. A hímvessző veleszületett görbülete

A hímvessző egyedüli tünetként jelentkező görbülete ritka fejlődési rendellenesség és sokszor csak serdülő, vagy fiatal felnőttkorban kerül felismerésre. Az elváltozás gátolja, vagy lehetetlenné teszi a nemi életet és súlyos küllemi kifogásokat okozhat. A betegséget a barlangos testek tunica albugineájának dysplasiája, valamint a hímtag felületes- (Dartos) és a mély- (Boeck) fascia rétegeiben jelentkező heges kötegek (chorda) okozhatják. A különböző irányú görbületek okának pontos megismerése segít a helyes műtéti módszer kiválasztásában. Vizsgáltuk a más- más irányú veleszületett hímvessző torzulatok morfológiai okait a kezelés meghatározásának érdekében.

III/3. Hypospadiasis ellátása gyermek- és felnőttkorban, késői eredmények

A húgycsőbarázda záródásának elégtelensége következtében a külső húgycsőnyílás az orthotop helyzettől proximalisabban nyílik, mely súlyosabb esetben a hímvessző ventralis

görbületével is együtt jár. A fejlődési rendellenesség felnőttkorban nem csak a nemi életet, de a megtermékenyítőképeséget is gátolhatja. Szükséges a hímvessző kiegyenesítése és a húgycső hiányzó szakaszának kialakítása. Több száz módszer ismeretes a húgycső helyreállítására, ugyanakkor még a hímvessző és a húgycső legtökéletesebb helyreállítását követően is kialakulhatnak késői szövődmények. A felnőttkori ellenőrzés nemcsak ezek felismerésében és így a mielőbbi helyreállításban játszik szerepet, de segítségünkre lehet a gyermekkori elsődleges műtét tökéletesítésében és annak hibáinak felismerésében. Célunk volt egy mind működésében, mind küllemében a normálhoz legjobban hasonló eredményt adó elsődleges húgycső műtét kidolgozása és a beavatkozás eredményességének felmérése. Nagyon sok tanulmány foglalkozik a hypospadiasis sebészi ellátásának módjával, de egy életen át tartó hatásának eredménye nagyon felszínesen ismeretes. Célunk egy súlyos fokú hypospadiasis megoldására 20-30 évvel ezelőtt használt sebészi módszer eredményének hosszútávú, felnőttkori betegelégedettségi vizsgálata volt.

III/4. Az epispadiasis felnőttkori kezelése

A húgycső dorsalis kifejlődését és a záródás elégtelenségének pontos embriológiai okát nem ismerjük. Az epispadiasis gyakran társul a húgyhólyag záródásának hibájával (exstrophia vesicae urinae), mely egy összetett, súlyos fejlődési rendellenesség és helyreállítása is komoly felkészültséget igényel. A gyermekkori többszöri rekonstrukció ellenére fiatal felnőttkorban a külső nemiszervek külleme és működése komoly urológiai és pszichosexuális problémát okoz. A kisméretű és a has felé görbülő hímvessző és a gyakran velejáró húgycső rendellenesség megoldása összetett feladat, melynek megoldása a kórfolyamat pontos ismeretét és a legújabb plasztikai sebészeti módszerek alkalmazásának ismeretét igényli. Célunk volt egy olyan módszer hazánkban való bevezetése, mely a hímvessző és a húgycső rendellenességek megszüntetését egyaránt lehetővé teszi.

III/5. A női nemiszervek fejlődése és rendellenességei. Hüvelyképzés helye súlyos veleszületett adrenális hyperplasiában (CAH)

A congenitális adrenális hyperplasia a leggyakoribb intersex megbetegedés (80%). A fejlődési rendellenesség során az introitus bezáródik, a hüvely és a húgycső a gáton való nyílásuk előtt egy közös járatban fejlődik, így a lány újszülöttben magasan és csökevényesen fejlett hüvely található. Célunk a hüvely plasztika serdülőkori elvégzés eredményességének hosszú távú megismerése volt.

IV. HEREVISZÉRTÁGULAT LAPAROSZKÓPOS MŰTÉETE GYERMEK- ÉS SERDÜLŐKORBAN – EREDMÉNYEK A NEMZŐKÉPESSÉGBEN

IV/1. Gyermek- és serdülőkori varicokele laparoszópos műtéti megoldása

IV/2. A nemzéképesség vizsgálata varicokelectomia után

A hereviszértágulat egy olyan, csaknem mindig baloldalon jelentkező fejlődési rendellenesség mely, általában serdülőkorban, vagy később, fiatal felnőttkorban kerül felismerésre. Az anatómiai viszonyok a feltételezetten örökölt kötőszöveti- és vénabillentyű- elégtelenség következtében kialakult értágulat a here vérellátását rontva, annak fejlődését, majd későbbi korban a hímvarsejtképződést is befolyásolja. Célunk volt a rendellenesség minimálisan invazív, laparoszópos megoldásának vizsgálata, különös tekintettel a műtéti kockázatra és a fellépő műtét utáni szövődményekre. Továbbá olyan módszer megtalálása, mely a legkisebb kiújulást eredményezi.

A hereviszértágulat a here vérkeringésének és anyagcseréjének elégtelensége miatt a spermiogenezist és így a az egyed megtermékenyítőképességét rontja. Célunk volt a hereviszértágulat minimálisan invazív műtéti megoldását követően a megtermékenyítőképesség vizsgálata.

MÓDSZER

I. A HÚGYHÓLYAG MŰKÖDÉSÉNEK KÍSÉRLETES VIZSGÁLATA ÉP ÉS KÓROS FEJLŐDÉS ESETÉN

I/1. Az egészséges húgyhólyag fejlődése

I/2. A fejlődő húgyhólyag simaizomzat összehúzóási képességének vizsgálata

Különböző intrauterin korú és fejlettségű bárány magzatokban vizsgáltuk a húgyhólyag, fejlődésben lévő detrusor simaizomzatának összehúzóási képességét. A magzatokat 3 csoportba soroltuk: 2. trimeszter, 3. trimeszter közepe és szülés előtti állapot. A kikészített simaizom nyálábok viselkedését élettani körülmények között vizsgáltuk elektromos ingerlése hatására, kémiai agonisták, mint carbachol, alpha- beta methylene- ATP és KCl jelenlétében is.

I/3. A húgyhólyagműködés károsodásának intrauterin vizsgálata bárányban, hátsó húgycső leszorítás esetén

A hátsó húgycső billentyű kóros szerepének hasonmásaként, ezüst gyűrűvel a húgycsővet részlegesen leszorítottuk, ezáltal vizelési akadályt hoztunk létre túlélő hím bárány magzatokban a 75. intrauterin napon. Ezt követően hetente ultrahangvizsgálattal ellenőriztük a húgyútak állapotát. 30 nappal a műtétet követően vizsgáltuk a szűkület élettani és elektrofiziológiai hatását a húgyhólyag detrusor simaizomzatára, melyet leszorítás nélkül, hasonlóképpen műtött állatokban végzett mérések eredményeivel hasonlítottunk össze.

II. AZ URÉTER MŰKÖDÉSÉNEK TANULMÁNYOZÁSA IN VITRO ÉS

IN VIVO KÍSÉRLETBEN

II/1. Az uréter fejlődése, anatómiája és élettana

II/2. Részleges alsó húgyúti elfolyási akadály mellett az uréter simaizom összehúzóási képességének változása magzat bárányban

Műtétilag, intrauterin létrehozott, részleges alsó húgyúti elzáródás következtében kialakult hydroureterek elektrofiziológiai sajátosságait vizsgáltuk bárány magzatokban. Tekintettel a táguat következtében létrejött morfológiai elváltozásokra, vizsgáltuk a detrusor simaizom elektrofiziológiai képességét annak mind hosszanti, mind haránt metszetében. Mértük a simaizom összehúzóási képességét elektromos és kémiai ingerlésre.

II/3. Új videomikroszkópos módszer az uréter perisztaltika in vivo vizsgálatára

Egy új video-mikroszkópos eljárás segítségével patkány uréterének középső szakaszát mikroszervi eljárással készítettünk és speciálisan erre a célra készített, élettani körülményeket nyújtó szervkádba helyezve az összehúzóásokról videofelvételt készítettünk. A perisztaltikát elemeztük és azt axiális és radialis síkban meghatároztuk.

III. A HÚGYCSÓ ÉS A NEMI SZERVEK EGYES FEJLŐDÉSI RENDELLENESSÉGEINEK KLINIKAI VIZSGÁLATA

III/1. A húgycső és férfi nemi szervek fejlődése és rendellenességei

III/2. A hímvessző veleszületett görbülete

Elemeztük a veleszületett hímvessző görbületek kóroktanát, hosszú távon felmértük a helyreállító módszerek eredményességét és így meghatároztuk a legkedvezőbb beavatkozás módját. A fenti célok megvalósításához a plasztikai sebészet módszereit is felhasználtuk és különböző szöveti transzplantátumokat használtuk fel a húgycső és a hímvessző helyreállító sebészetében. A görbületek kóroktanának elemzése: A hímvessző egyedüli tünetként jelentkező görbülete miatt végzett helyreállító műtét során vizsgáltuk a barlangos testek tunica albugineájának dysplasiáját, valamint a felületes- (Dartos) és a mély- (Boeck) fascia rétegeiben jelentkező heges kötegek (chorda) jelenlétét ventralis, lateralis és dorsalis görbületekben külön-külön. Tanulmányoztuk a kóros képletek megoldásának szerepét a hímvessző kiegyenesítésében.

III/3. Hypospadiasis ellátása gyermek- és felnőttkorban, késői eredmények

A hypospadiasis és epispadiasis összetett fejlődési rendellenességnek teljes igényű helyreállító műtéteit vezettük be. A vizelési rendellenességen túl a felnőttkori nemi élet és megtermékenyítő kézség szempontjából is teljes értékű életvitelt céloztuk meg. Egy új módszert dolgoztunk ki a distalis, pendularis hypospadiasis miatt végzett húgycső rekonstrukció során, mely két korábbi eljárás felhasználását jelenti. A műtét során alkalmaztuk a meglévő húgycsőbarázda bemetszéséből (Snodgrass) adódó szélesebb keresztmetszetet biztosító módszert, melyet ugyanazon műtét során a proximalis hímvesszőbőrből képzett lebeny felhajtásával (Matthieau) egészítettük ki. Megtervezetten vizsgáltuk a műtéti alatti és utáni szövödményeket, a funkcionális és küllemi eredményeket. A hypospadiasis miatt végzett Denis-Browne műtét után leghosszabb 25 évvel 100 betegben mértük fel kérdőívvel a betegek elégedettségét, tekintettel a hímvessző küllemére, működésére és a merevedési képességre.

III/4. Az epispadiasis felnőttkori kezelése

Bevezettük az epispadiasis esetén fennálló súlyos dorsalis irányú hímvessző torzulat megoldására szolgáló úgynevezett „szétválasztásos” (disassembly) módszert. Ennek során a hímtagot műtéti úton főbb alkotóelemeire választottuk, a makkot az ellátó ér-, ideg- köteggel és húgycsővel leemeltük a barlangostestekről. Így lehetővé vált a corpus cavernosumok dorsalis görbületén a rövidebb tokot, több v. saphena fallal meghosszabbítani. Ezt követően a hiányzó húgycsőszakaszt a fityma belleméből kialakítottuk, majd a hímtagot ismételtelen „összeraktuk”.

III/5. A női nemiszervek fejlődése és rendellenességei. Hüvelyképzés helye súlyos veleszületett adrenalis hyperplasiában (CAH)

Congenitalis adrenalis hyperplasiával (CAH) született és súlyos virilizációs lányban újszülöttkorában clitorisplasticát végeztünk, de a hüvely helyreállításától eltekintettünk a rövid vagina és a hosszú urogenitalis sinus miatt. 9 évesen kezdett serdülni a gyermek, amikor a kismedence MR-vizsgálat kimutatta, hogy a hüvely növekedett, valamint a vagina és az urogenitalis sinus közti összeköttetés lefelé, a gát irányába tolódott. A műtétet elvégeztük.

IV. HEREVISZÉRTÁGULAT LAPAROSZKÓPOS MŰTÉETE GYERMEK- ÉS SERDÜLŐKORBAN – EREDMÉNYEK A NEMZŐKÉPESSÉGBEN

IV/1. Gyermekek- és serdülőkori varicokele laparoszkópos műtéti megoldása

A sebészet területén már elterjedt, kevésbé invazív, vagyis kis műtéti megterhelést jelentő, csekély műtét utáni fájdalomcsillapítást és gyors felépülést nyújtó laparoszkópia az urológiában is megtalálta helyét. A hereviszértágulat megszüntetésére bevezetett laparoszkópos varicokelectomia során az alsó végtag vénatágulatainak kimutatásában használt Linton és Trendelenburg módszereket használtuk fel a kiújulást okozó esetleges kollaterális vénák kimutatására. A fizikális vizsgálaton túl színes Doppler- vizsgálattal is igazolt varicokele laparoszkópos ellátása során prospektíven vizsgáltuk a műtéti szövődményeit és a hosszútávú eredményességet. 100 betegben felmértük a műtétet követően kialakuló kiújulás és vizesérv gyakoriságát. A felnőttkorban felismert varicokelés betegeinkben vizsgáltuk a műtét előtti spermaképet és ennek eredményét összehasonlítottuk a 6 hónappal műtéti utáni ondóvizsgálattal. Az andrológiai vizsgálat adatait a kiújulás gyakoriságával is összevetettük a laparoszkópos megoldást követően.

IV/2. A nemzéképesség vizsgálata varicokelectomia után

A felnőttkorban felismert varicokelés betegeinkben vizsgáltuk a műtét előtti spermaképet és ennek eredményét összehasonlítottuk a 6 hónappal műtéti utáni ondóvizsgálattal. Az andrológiai vizsgálat adatait a kiújulás gyakoriságával is összevetettük a laparoszkópos megoldást követően.

EREDMÉNYEK

I. A HÚGYHÓLYAG MŰKÖDÉSÉNEK KÍSÉRLETES VIZSGÁLATA ÉP ÉS KÓROS FEJLŐDÉS ESETÉN

I/1. Az egészséges húgyhólyag fejlődése

I/2. A fejlődő húgyhólyag simaizomzat összehúzóási képességének vizsgálata

Szignifikáns emelkedést találtunk a fejlődő húgyhólyag elektromos áram által kiváltott abszolút összehúzóási képességében mindhárom fejlődési szakasz között. A kémiai ingerlés hatására létrejövő összehúzóási képesség viszont csak 1. és a 2. csoport között nőtt, de a 3. csoport már nem mutatott eltérést.

I/3. A húgyhólyagműködés károsodásának intrauterin vizsgálata bárányban, hátsó húgycső leszorítás esetén

Elektrofiziológiai vizsgálataink szignifikánsan csökkent összehúzóási képességet mutatott a részlegesen elzárt bárányok húgyhólyag simaizomzatában mind elektromos, mind kémiai ingerlésre a kontrol bárányokhoz képest. A hypokontraktilitás kifejezettebb volt az idegi ingerlésre, mint agonisták által kiváltott összehúzóásban. Immunhisztokémiai vizsgálatok is alátámasztották a fejlődési rendellenesség következtében kialakult simaizomkárosodás idegi károsodását.

II. AZ URÉTER MŰKÖDÉSÉNEK TANULMÁNYOZÁSA IN VITRO ÉS IN VIVO KÍSÉRLETBEN

II/1. Az uréter fejlődése, anatómiája és élettana**II/2. Részleges alsó húgyúti elfolyási akadály mellett az uréter simaizom összehúzóási képességének változása magzat bárányban**

Az alsó húgyúti részleges elzáródás következtében kitágult uréterek átmérőjükben és keresztmetszetükben szignifikánsan nagyobbak voltak a kontrollhoz képest, de a simaizom mennyisége nem mutatott eltérést. A tágult uréterek haránt irányú izomnyalábjaiknak összehúzódása kisebb volt, de a frekvenciáját magasabbnak mértük. A hosszanti preparátumok, ellentétben az egészséges mintákkal mind spontán, mind kémiai ingerre összehúzódást mutattak.

II/3. Új videomikroszkópos módszer az uréter perisztaltika in vivo vizsgálatára

Az új video-mikroszkópos eljárásnak köszönhetően patkány uréterének in vivo vizsgálata során szinkronizált hosszanti és körkörös összehúzóásokat tudtunk megfigyelni egy típusos ciklusos axiális áttevődéssel.

III. A HÚGYCSÓ ÉS A NEMI SZERVEK EGYES FEJLŐDÉSI RENDELLENESSÉGEINEK KLINIKAI VIZSGÁLATA**III/1. A húgycső és férfi nemi szervek fejlődése és rendellenességei****III/2. A hímvessző veleszületett görbülete**

A leggyakoribb ventralis hímvesszőgörbületet intraoperatív megfigyeléseink alapján mind a tunica albuginea ventralis részének dyspasiája, mind a szintén mellső részen lévő felületés és mély fasciában kórosan jelenlévő kötegek (chorda) okozzák. A chorda eltávolítása nem elégséges a görbület megoldásához, de csökkenti a szemközti oldalon elhelyezendő rövidítő beavatkozások mennyiségét. Oldalirányú elhajlás esetén csak a barlangostest tunica albugineaájának elváltozását figyeltük meg, míg a nagyon ritkán előforduló dorsalis görbület fennállásakor a barlangostestek tokjának merevségén túl fascia kötegeket is találtunk.

III/3. Hypospadiasis ellátása gyermek- és felnőttkorban, késői eredmények

A 19 distalis pendularis hypospadiasis miatt végzett műtétet követően mindegyik esetben megfelelő küllemű hímvesszőt, makkon lévő, hosszanti irányú húgycsőnyílást találtunk. Egy betegünkben alakult ki vizelet sipoly, melynek zárása további beavatkozást igényelt. A műtétet követően nem találtunk hegeseést, görbületet, vagy húgycsőszűkületet.

A Denis- Browne műtétet követően végzett hosszútávú felméréseink alapján a műtéti eredmény felnőttkorban is jó. Lehetővé teszi a szabad vizeletürítést, nemi életet és az ondó hüvelybe juttatását. Ugyanakkor a hímvessző a szokásostól kissé eltérő külleme esetenként pszichoszexuális problémát jelentett. A nemi kapcsolat teremtésének képessége és eredményessége miatt elmaradt a normális férfiakéhoz képest, annak ellenére, hogy a műtét nem okozott merevedési elégtelenséget.

III/4. Az epispadiasis felnőttkori kezelése

A jelentős kockázattal járó és így komoly felkészültséget igénylő eljárással mindhárom esetben sikerült a hímvesszőt teljesen kiegyenesítenünk több v. saphena folt bevarrásával. Jelentős műtéti vagy azt követő szövődeményt nem észleltünk, a merevedési képesség mindegyik esetben megmaradt. Betegeink a műtét eredményével teljesen meg vannak elégedve,

és azt ismételten vállalnák, de mindegyiküknél pszichoszexuális beilleszkedési zavar áll fenn.

III/5. A női nemiszervek fejlődése és rendellenességei. Hüvelyképzés helye súlyos veleszületett adrenalis hyperplasiában (CAH)

A műtét során a hüvelyt egyszerűen, bőrlebens vagy a medence megnyitása nélkül kiveztük a nagyajkak közé, majd a fityma bőréből helyreállítottuk a kisajkakat. A hüvelybemenet nem szűkült be a műtét utáni 5 évben.

IV. HEREVISZÉRTÁGULAT LAPAROSZKÓPOS MŰTÉETE GYERMEK- ÉS SERDÜLŐKORBAN – EREDMÉNYEK A NEMZŐKÉPESSÉGBEN

IV/1. Gyermek- és serdülőkori varicocele laparoszko­pos műtéti megoldása

Az érsebészetben alkalmazott módszerrel 100 betegünk­ből 19-ben találtunk, a vas deferens mellett futó kollaterális vénát. Az artéria testicularis minden esetben sikerült felismernünk és megkímélnünk a műtét során. Átlagosan 2 éves (6-60 hó) utánkötetés során 1 betegünkben alakult ki recidíva és 5 gyermekben hydrocele.

IV/2. A nemzéképesség vizsgálata varicoelectomia után

A 181 vizsgált beteg műtét előtti spermaképe 66%-ban kóros állapotot mutatott. Legalább 6 hónappal a műtétet követően végzett vizsgálat a spermio­genesis javulását a betegek 2/3-ában, normalizálódott spermaképet a betegek 1/3-ában mutatott ki.

KÖVETKEZTETÉS

I. A HÚGYHÓLYAG MŰKÖDÉSÉNEK KÍSÉRLETES VIZSGÁLATA ÉP ÉS KÓROS FEJLŐDÉS ESETÉN

I/1. Az egészséges húgyhólyag fejlődése

I/2. A fejlődő húgyhólyag simaizomzat összehúzó­dási képességének vizsgálata

A húgyhólyag intrauterin fejlődésében a harmadik trimeszter közepéig folyamatos detrusor simaizom kialakulást és működésbeli javulást figyelhetünk meg, mely az intrauterin élet utolsó harmadában már befejeződik. Ugyanakkor az idegi elemek érése, fejlődése és a következményes simaizom innerváció egészen az intrauterin élet legvégéig fejlődést, érést mutat. A húgyhólyag beidegzése a legérzékenyebb bármilyen intrauterin kóros hatásra, helyes kifejlődéséhez szükség van az intrauterin élet kitöltéséhez.

I/3. A húgyhólyagműködés károsodásának intrauterin vizsgálata bárányban, hátsó húgycső leszorítás esetén

Intrauterin kialakított súlyos alsó húgyúti szűkü­let következtében a bárány magzat hólyagja kitágul, összehúzó­dó képessége és compliance jelentős károsodást szenved a kontroll operált állatokéhoz képest. A detrusor simaizom beidegzésében is szignifikáns romlást okoz az intrauterin szűkü­let, mely az idegi elemek sérülése miatt csekély regenerációs képességgel kecsegtet.

II. AZ URÉTER MŰKÖDÉSÉNEK TANULMÁNYOZÁSA IN VITRO ÉS IN VIVO

KÍSÉRLETBEN**II/1. Az uréter fejlődése, anatómiája és élettana****II/2. Részleges alsó húgyúti elfolyási akadály mellett az uréter simaizom összehúzóási képességének változása magzat bárányban**

Az intrauterin alsó húgyúti szűkület következtében tágult húgyvezetékek összehúzóási képessége szignifikánsan romlik, de működési reorganizáció is megfigyelhető ezzel párhuzamosan, melynek során axiális működés jelenik meg. Ezen képesség segíti a tágult urétert az emelkedett nyomás ellenére a vizelet továbbításában.

II/3. Új videomikroszkópos módszer az uréter perisztaltika in vivo vizsgálatára

Az in vivo patkány kísérletek az uréter összehúzóás egy, az eddigiéknél pontosabb leírásához segítettek. 1. A vizsgálatok szerint hosszanti összehúzóás hatására indul meg a körkörös és distal felé tartó kontrakció. 2. A hosszanti összehúzóás következtében meginduló vizelet mennyiség indítja be az akkor még nyugalmi helyzetben lévő distalis húgyvezeték izomműködését. 3. A hosszanti összehúzóás a maximális körkörös összehúzóási gyűrűvel segíti a bólus lefelé nyomását. 4. A proximális uréter szakasz passzívan megnyúlik, mely szintén a kiürülést segíti elő.

III. A HÚGYCSŐ ÉS A NEMI SZERVEK EGYES FEJLŐDÉSI RENDELLENESSÉGEINEK KLINIKAI VIZSGÁLATA**III/1. A húgycső és férfi nemi szervek fejlődése és rendellenességei****III/2. A hímvessző veleszületett görbülete**

A fasciákban található, általunk leírt heges kötegek a hímvessző görbületet csökkentették, de teljesen egyenes hímvessző elérése a corpus cavernosumok tunica albugineájának dysplasiája miatt nem lehetséges. Hosszútávú eredményeink igazolják a chorda kiirtás és a szemközi tunica albuginea rövidítés eredményességét.

III/3. Hypospadiasis ellátása gyermek- és felnőttkorban, késői eredmények

Húgycsőképzés esetén a Matthieu-féle bőrlebeny hozzáadása a húgycső lemez Snodgrass szerinti bemetszéséhez csökkenti a műtét utáni szövődmények előfordulási valószínűségét és jó küllemű eredményt nyújt a beteg számára.

A több évtizede általános gyakorlatban alkalmazott Denis- Browne féle műtéti megoldás kiállta az élet próbáját, de küllemi eredménye miatt napjainkban a szokásost jobban megközelítő beavatkozások ajánlhatók. Működési zavar, vagy kifejezett küllemi elégtelenség esetén a hímvessző és a húgycső teljes, ismételt helyreállítása lehetséges, melynek hasonlóan hosszú távú eredményeiről még nyilatkozni nem tudunk.

III/4. Az epispadiasis felnőttkori kezelése

A hímvessző alkotóelemire való bontása nyújtja a legjobb lehetőséget a legtökéletesebb, a normálist legjobban megközelítő küllemű és működésű hímvessző eléréséhez. A komoly felkészültséget igénylő műtét kiemelt központokban jó eredménnyel elvégezhető.

III/5. A női nemiszervek fejlődése és rendellenességei. Hüvelyképzés helye súlyos veleszületett adrenalis hyperplasiában (CAH)

A hüvely korai helyreállító műtéteinek többsége korrekcióra szorul a serdülőkor idején. A korai műtét ellen szól, hogy megfelelő hormonális viszonyok mellett valószínűleg természetesen is megnagyobbodik a hüvely serdülőkorban. Eredményünk alapján az a véleményünk, hogy mivel a korai életévekben nem létszükséglet a normális hüvely, a CAH-ben szenvedő gyermekek többségénél nem sürgős a hüvely helyreállítása. A hüvely pubertáskori természetes növekedése és fejlődése jelentős előnyökkel járhat: csökkenti a műtét kiterjedését, melyet ekkor egy teljesen erezett, beidegzett és megfelelően nedves hüvelyi környezetben végezhetünk el.

IV. HEREVISZÉRTÁGULAT LAPAROSZKÓPOS MŰTÉETE GYERMEK- ÉS SERDÜLŐKORBAN – EREDMÉNYEK A NEMZŐKÉPESSÉGBEN

IV/1. Gyermekek- és serdülőkori varicokele laparoszkópos műtéti megoldása

Laparoszkópos hereviszértágulat műtéti megoldása során az általunk bevezetett módszer alkalmas a legtöbb kollaterális ér felismerésére, mely lehetővé teszi azok egyidejű ellátását. A kollaterálisok ellátása a műtét utáni recidíva kialakulását akadályozhatja meg. Az arteria testicularis felkeresése és megkímélése szerepet játszhat a műtét utáni hydrocele kialakulásának megelőzésében.

IV/2. A nemzékenység vizsgálata varicoelectomia után

Vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy a fiatal felnőttkorban elvégzett laparoszkópos hereviszértágulat műtét az esetek jelentős részében javítja, vagy normalissá teszi a spermaképet, vagyis jelentősen segíti a természetes megtermékenyítés valószínűségét. Az eredmények azt is alátámasztják, hogy abban az esetben is jótékony hatású a műtéti kezelés, amikor normális spermaképre a műtétet követően sem számíthatunk, de a beavatkozás segíti a mesterséges megtermékenyítés során felhasználható hímivarsejtek életképességét és mozgékonyágát.

A DOKTORI MŰBEN FELHASZNÁLT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE:**Könyvfejezetek:**

1. Cuckow PM, **Nyirády P**: Embryology of the Urogenital Tract. In: Pediatric Urology. W. B. Saunders Company Philadelphia Pennsylvania USA. 2001;3-13.
2. **Nyirády P**, Merksz M: Varicocele. In: Najmaldin A. (szerk.): Operative Endoscopy and Endoscopic Surgery in Infants and Children. Edward Arnold Ltd., London 2005;391-394.
3. **Nyirády P**: A húgy- és nemi szervek embriológiája. In. Merksz M. (szerk.): Gyermekurologia (**tankönyv**) Semmelweis Kiadó, Budapest, 1-8. 2007.
4. **Nyirády P**, Merksz M: A húgycső betegségei. In. Merksz M. (szerk.): Gyermekurologia (**tankönyv**) Semmelweis Kiadó, Budapest, 139-143. 2007.
5. **Nyirády P**: Embryology, Anatomy and Physiology of the Genitourinary Tract. In: Nyirády P., Romics I.(szerk.): Textbook of Urology (**tankönyv**) Semmelweis Publ., Budapest, 11-15. 2009.
6. **Nyirády P**: Az urológiai szervek fejlődése. In.: Romics I. (szerk.): Urológia tankönyve Semmelweis Kiadó, Budapest, 9-15. 2010.
7. **Nyirády P**: Az urológiai szervek anatómiája és élettana. Ibidem: 17-23.
8. Kelemen Zs, **Nyirády P**: A húgyhólyag, a here és a hímvessző fejlődési rendellenességei. Ibidem: 80-91.

Közlemények:**Nemzetközi folyóiratban megjelent peer review közlemények:**

1. Cuckow PM, **Nyirády P**, Winyard PJ: Normal and abnormal development of the urogenital tract. Prenat Diagn. 2001;21(11):908-16. **IF: 1,792**
2. **Nyirády P**, Thiruchelvam N, Fry CH, Godley ML, Winyard PJ, Peebles DM, Woolf AS, Cuckow PM: Effects of in utero bladder outflow obstruction on fetal sheep detrusor contractility, compliance and innervation. J Urol. 2002;168(4 Pt1):1615-20. **IF: 3,030**
3. **Nyirády P**, Kiss A, Pirot L, Sarkozy S, Bognar Z, Csontai A, Merksz M: Evaluation of 100 laparoscopic varicocele operation with preservation of testicular artery and ligation of collateral in children and adolescents. Eur Urol. 2002;42(6):594-597. **IF: 1,798**
4. Thiruchelvam N, **Nyirády P**, Peebles DM, Fry CH, Cuckow PM, Woolf AS: Urinary outflow obstruction increases apoptosis and deregulates bcl-2 and bax expression in the fetal ovine bladder. Am J Pathol. 2003;162(4):1271-82. **IF: 6,946**
5. Kiss A, **Nyirády P**, Pirot L, Merksz M: Combined use of perimeatal-based flap urethroplasty (Mathieu) with midline incision or urethral plate in hypospadias repair. Eur J Pediatr Surg. 2003;13(6):383-5. **IF: 0,516**
6. **Nyirády P**, Thiruchelvam N, Godley ML, David A, Cuckow PM, Fry CH: Contractile properties of the developing fetal sheep bladder. Neurorol Urodyn. 2005;24(3):276-81. **IF: 1,934**
7. **Nyirády P**, Kelemen Zs: Congenital curvature of the penis Pathomechanism, type of appearance and management EUT. 2005;17(4):25-26.
8. **Nyirády P**, Kelemen Zs, Bánfi G, Ruzs A, Majoros A, Romics I: Management of

- Congenital Penile Curvature. J Urol. 2008;179(4):1495-8. **IF: 3,952**
9. **Nyirády P**, Cuckow PM, Fry CH: Changes to the contractile function of ureter smooth muscle after partial infravesical obstruction in fetal sheep. BJU Int. 2008;102(4):490-4. **IF : 2,704**
 10. **Nyirády P**, Bianchi A, Gough DC: An insight into vaginal surgery in a severely masculinised CAH patient Int Urol Nephrol. 2008;40(3):557-9. **IF: 0,912**
 11. Osman F, Nádasy GL, Monos E, **Nyirády P**, Romics I: A novel videomicroscopic technique for studying rat ureteral peristalsis in vivo. World J Urol. 2009;27(2):265-70. **IF: 2,629**

Hazai idegen nyelvű folyóiratban megjelent közlemények:

12. **Nyirády P**, Pirót L, Altorjay Á, Pelényi A, Merksz M, Kiss A, Csontai Á: Laparoscopic Varicocele Operation: A Chance to Prevent the Recurrence. Acta Chir Hung. 1998;37(3-4):201-204.
13. Osman F, Romics I, **Nyirády P**, Monos E, Nádasy GyL: Ureteral motility Acta Physiol Hung. 2009;96(4):407-426. **IF: 0,750**

Magyar nyelvű folyóiratban megjelent közlemények:

14. **Nyirády P**, Pirót L, Merksz M, Kiss A, Csontai Á: The Role of Laparoscopy in Pediatric Urology. Endoscopia. 1999;2:23-25.
15. **Nyirády P**, Merksz M, Pirót L, Altorjay A, Pelenyi A, Kiss A, Csontai A.: Laparoscopic intervention in pediatric urology. Orv Hetil. 1999;140:1403-6.
16. **Nyirády P.:** Intrauterin alsó húgyúti obstrukció csökkenti a hólyag detrusor simaizom összehúzódnási képességét bárányban. Magy Urol. 2002;14(1):21-30.
17. **Nyirády P:** A vese, a felső húgyutak és a hólyag normális és kóros fejlődése. Magy Urol. 2002;14(4):383-393.
18. **Nyirády P:** A húgycső és a férfi nemi szervek helyes és kóros fejlődése. Magy Urol. 2005;17(1):28-34.
19. Kelemen Zs, Rusz A, **Nyirády P**, Fekete F, Bánfi G, Romics I: A hímvessző veleszületett, egyedüli tünetként jelentkező görbületének műtétei. Magy Urol. 2005;17(3):127-136.
20. **Nyirády P**, Perovic S, Kelemen Zs, Bánfi G, Keszthelyi A, Romics I: Az epispadiasis felnőttkori kezelése. Magy Urol. 2008;20(4):211-218.