

Opponensi vélemény Dr. Nyirády Péter „Urológiai fejlődési rendellenességek kutatása és ellátása” című doktori értekezésről

Dr. Nyirády Péter értekezésének témáját egyes húgyúti szervek fejlődésének tanulmányozása, valamint különböző urológiai fejlődési rendellenességek gyógyítási módszereinek vizsgálata képezi.

A szerző a disszertáció első felében a húgyhólyag és az uréter élettani, kórélettani sajátosságait vizsgálja állatkísérletekben, míg az értekezés második felében a nemzőképességet befolyásoló rendellenességek helyreállító műtéti megoldásaival foglalkozik. A húgyútak fiziológiája számos tisztázatlan kérdést rejt magában, különösen az uréter működése és annak megértése területén hiányosak az ismereteink. E szervek funkciójának pontos megismerése nélkülözhetetlen a kóros állapotok gyógyításában. A húgyúti fejlődési rendellenességek megfelelő kezelésének elmaradása veseelégtelenséghez vezethet, a férfi nemi szerveinek congenitalis rendellenességei befolyásolják a reprodukciós képességet, a pszichoszexuális fejlődést és a társadalmi beilleszkedést. Mindezek alapján a témaválasztás aktualitása és jelentősége vitathatatlan.

A disszertáció formai bírálata. Az értekezés érdemi terjedelme 110 oldal, melyhez 20 oldal irodalomjegyzék, 3 oldal saját irodalomjegyzék és a köszönetnyilvánítás kapcsolódik.

A disszertáció szerkezete az általános bevezetés és a kutatási feltételek, célkitűzések mellett négy fő fejezetre tagolódik, melyek önálló, független részei az értekezésnek.

Az első három fő fejezet szerkezete megegyezik, az adott szerv fejlődéstanát ismerteti, majd a módszerek, eredmények, megbeszélés és összefoglalás alfejezetek követik. A negyedik fő fejezet a gyermekkori varicokele műtéti megoldásával és a műtét utáni nemzőképesség vizsgálatával foglalkozik.

Az értekezés könnyen olvasható, érthető, kevés elütést tartalmaz pl. a 4. oldalon a 28. sorban „Az húgyúti fejlődési rendellenességek.....” helyett helyesen A húgyúti fejlődési rendellenességek.....”. A 11. oldalon a 17. sorban „acethylchlin” szerepel „acethylcholin” helyett. A 41. oldalon a 24. ábra feliratában „ciklikus adenzin-3,5 monofoszfét” szerepel „monofoszfát” helyett. Nyelvezete többnyire egységes, de néhol keveredik a magyar és az

angol nyelv pl. a 41. oldalon a 24. ábrán MLC-phosphatase szerepel, míg az ábra feliratában magyarosan foszfodiszteráz, cGMP-függő proteinkináz található. Helyesírási hiba elvétve fordul elő pl. 61. oldalon 15. sorában „bél perisztaltikával” helyesen „bélderisztaltikával”. A 106. oldalon a 15. sorában „poszt operatív” szerepel helyesen „posztoperatív”.

Az ábrák többnyire jól áttekinthetők, de némelyik ábra (pl. 7., 31., 32., 33. ábra) felirata olyan apró betűket tartalmaz, hogy alig olvasható. A műtéti preparátumok fotói jó minőségűek. A 25. oldalon hiányzik a 16. ábra. Az 56. ábra szintén hiányzik, a felette levő szöveg nem értelmezhető „Hiba! A mezők szerkesztésével nem hozhatók létre az objektumok.” feltehetően nyomtatási hiba áll a háttérben.

A disszertáció tartalmi bírálata. Az értekezés 20 saját közleményen alapul. A publikációk közül 11 impakt faktoralal rendelkezik. A közlemények összes impakt faktora 26,963. A hat első szerzős közlemény impakt faktora 14,33. Mindezen kívül a szerző 8 könyvfejezet szerzője illetve társszerzője. A scientometriai adatok a szerző nemzetközi elfogadottságát igazolják.

A disszertáció célkitűzései világosak, egyértelműek, az egyes fejezetek a megfogalmazott kérdésekre adnak választ.

A húgyhólyag és az uréter működésének kísérletes vizsgálatai egészen magas színvonalú, élettani alapkutatásokat tartalmaznak. Ezek a kísérletek igen átgondoltak és megtervezettek, a preparátumok kivitelezése magas szintű sebészeti jártasságot igényel. Külön figyelemre méltó a vemhes báránnyak magzatainál végzett beavatkozások utáni alacsony 17%-os mortalitási arány. Az alapkutatások során végzett vizsgálati módszerek korszerűek, értékelésük jelentős biofizikai felkészültséget is igényel.

A szerző kimutatta, hogy a húgyhólyag detrusor izomnyalábok ideg-közvetített feszülése 16 Hz frekvencia ingerlés során szignifikánsan emelkedett a gestációs kórral a II. és a III. trimeszterbeli valamint a terminusközelben levő csoportokat összehasonlítva. A detrusor izomnyalábok közvetlen ingerlése során a közvetlen sejtdelpolarizáció szignifikánsan emelkedett a II. és III. trimeszter között KCl, carbachol és ATP hatására. Ezzel szemben a terminus közelemben már nem volt kimutatható szignifikáns eltérés. A szerző azt feltételezi, hogy a vemhesség 105-110. napja és a terminus körüli időpont között már nem észlelhető „simaizom tartalom növekedés” és „receptor aktiválta működés növekedése”. Milyen irodalmi adatok támasztják alá ezt a feltételezést? A simaizom tartalom növekedése mit

jelent? A simaizom sejtek száma nem növekszik, esetleg azok tömege sem változik? Mit fejez ki a receptor aktiválta növekedés? Kérdés, hogy a szerző miért Student t próbát alkalmazott a három csoport eredményeinek statisztikai összehasonlításánál és miért nem ANOVA-tesztet?

A szerző megállapította, hogy az alsó húgyúti obstrukció következtében a detrusor simaizom beidegzése is károsodik, simaizomzata denerválódik, összehúzódnási képessége csökken, a húgyhólyag regenerációs képessége minimális. Az obstruált alsó húgyút esetén a báránymagzatok súlya szignifikánsan nagyobb volt a kontrollokéhoz képest. A szövegben a számadatok fordítva szerepelnek. Helyesen az obstruált csoportban a magzatok súlyának átlagértéke $2,09 \pm 0,30$ kg a kontroll magzatok súlyának átlagértéke $1,53 \pm 0,29$ kg. Milyen lehetőséget lát a szerző a húgyhólyag regenerációs képességének fokozására, javítására hátsó húgycső billentyű által okozott detrusor simaizom elégtelenség esetén?

Az uréter pontosabb élettani vizsgálata céljából a szerző egy új in vivo alkalmazható vizsgálati módszert dolgozott ki. A videó mikroszkópos módszer lehetővé teszi az uréter perisztaltikájának többdimenziós leírását, mely során elkülöníthető a hosszanti és a körkörös izmok mozgása. A vizsgálatok igazolták, hogy az uréter hosszanti izomzatának működése (megnyúlás és összehúzódás) alapvető jelentőségű a vizelet bólus lefelé való továbbításában. A módszer lehetőséget biztosít a későbbiekben egyes gyógyszerek uréterre gyakorolt hatásának vizsgálatára, vagy annak tanulmányozására, hogy az uréter szűkületének megszüntetése után milyen mértékben változik az uréter összehúzódnási képessége. Mindezen ismeretek birtokában a szerző milyen video mikroszkópos vizsgálatokat, kísérleteket tervez a jövőben, melyeknek klinikai jelentősége is lehet?

A disszertáció III. és IV. fő fejezete klinikai vizsgálatokat tartalmaz.

A III/2. fejezet a hímvessző veleszületett görbületének műtéti megoldásával foglalkozik. Klinikai szempontból fontos fejezetről van szó, azonban tudományos értékét jelentősen csökkenti, hogy a különböző hímvessző görbülettel kezelt betegek száma csak a dorsalis görbület esetén van megadva. A műtéti beavatkozások eredményeit is nagyvonalúan ismertette a szerző. Kérdés, hogy a különböző hímvesszőgörbülettel rendelkezők hányan voltak egy-egy csoportban?

A III/3 fejezetben a hypospadiasis módosított Mathieu-eljárással történő operációjának eredményeiről számol be a szerző 19 eset kapcsán. A közel egy éves utánkövetéses vizsgálat azt igazolta, hogy 18 esetben kitűnő kozmetikai és funkcionális eredményt értek el.

Tünetmentes szűkületet sem tapasztaltak. E biztató eredmény mellett más műtéti eljárások milyen kimenetellel rendelkeznek?

a III/3 fejezet másik fő témája a hypospadiasis műtét hosszú távú eredményeinek elemzése. A vizsgálat értékét a nagy esetszám adja, annak ellenére fontos a tanulmány, hogy a közel 30 éve végzett Denis-Browne-műtétet már nem végzik. A felmérés adatai összevethetők a későbbi műtéti típusok eredményeivel. Figyelemre méltó a kérdőíves felmérés adatai közül, hogy a nemi élettel elégedettebbek voltak az operált betegcsoportba tartozók, mint a kontroll csoport tagjai. Az operáltak 10%-a volt elégedetlen a műtét eredményével, (elsősorban a küllemi eredményeket kifogásolták) akik kivétel nélkül vállaltak volna újabb helyreállító műtétet. Kérdés, hogy egy újabb műtét mennyiben javítana közérzetükön, panaszaikon?

A III/4 fejezet az epispadiasis felnőttkori kezelésével foglalkozik. A 3 esetismertetés felhívja a figyelmet arra, hogy a bravúros sebészi kezelés ellenére a betegek jelentős önértékelési problémával küzdenek annak ellenére, hogy képesek hüvelyi közösülésre. E betegek utánkövetéseit, pszichoszexuális támogatásukat, késői szövődményeik gondozását milyen feltételek mellett, körülmények között tartaná ideálisnak a szerző?

A III/5 fejezetben congenitalis adrenalis hyperplasiában szenvedő beteg hüvelyképző műtétjéről tesz említést a szerző, mely arra utal, hogy az általános fejlődéstani jártassága széleskörű.

Végül a IV. fejezet a hereviszértágulat laparoszkópos műtéti beavatkozás eredményességével foglalkozik elsősorban gyermek- és serdülőkorban. A szerző igazolja a hereviszértágulatban végzett endoszkópos vizsgálat előnyeit. Öt éves utánkövetés során 2%-ban fordult elő recidiva és 2%-ban fejlődött ki hydrocele. Más eljárások esetén a recidivaarány 20% körüli. Kérdés, hogy amennyiben a laparoszkópos műtét során átvágásra kerül az arteria testicularis, mennyiben károsodik a spermakép a későbbiek során?

A varicokele gyakori kórkép, a férfiak közel 10%-át érinti és kedvezőtlenül befolyásolja a nemzőképességet. Vitatott, hogy a műtéti kezelése a terhességi arányt hogyan befolyásolja. A szerző 181 laparoszkópos varicokelectomia eredményeit értékelve megállapította, hogy a műtét után a spermiogenesis javulása a betegek 2/3-ában volt megfigyelhető és a betegek 1/3-ában normalizálódott a spermakép. Felvetődik a kérdés, hogy a varicokele fennállásának időtartama milyen módon befolyásolja a műtét utáni spermaképet? A saját vizsgálati anyagot elemezték-e ilyen tekintetben? A varicokele műtétje után milyen

tényezők befolyásolják akadályozzák a normál spermakép kialakulását? A nyílt műtétek esetén milyen arányban várható a spermakép javulása?

Véleményem szerint a disszertáció az alábbi új, értékes megállapításokat tartalmazza:

1. Báránymagzatokban a húgyhólyag idegi elemeinek érése a vemhesség 70. napjától a terminus közeli időpontig folyamatosan tart.
2. Intrauterin kialakított alsó húgyúti obstrukció a detrusor simaizom insufficiens működéséhez vezethet.
3. Új módszert dolgozott ki az uréter működésének jellemzésére. A videó mikroszkópos módszer lehetővé teszi az uréter körkörös és hosszanti izomműködésének elkülönített vizsgálatát.
4. Nagy esetszámon meghatározta a hypospadiasis Denis-Browne-műtéttel történő kezelése után a késői eredményeket, melyek lehetővé teszik az új műtéttípusok eredményességének összehasonlító értékelését.
5. Kimutatta, hogy a varicocele laparoszkópos beavatkozással történő gyógyítása kedvezően befolyásolja spermaképet.

Összefoglalva megállapítható, hogy Dr. Nyirády Péter számos új és értékes megfigyelést tett mind az alapkutatás, mind a klinikai vizsgálatok terén. A disszertáció tudományos eredményei elegendőek az MTA doktori cím megszerzéséhez, ezért a munka elfogadását és annak nyilvános vitára bocsátását javaslom.

Dr. Rigó János
egyetemi tanár, igazgató
az MTA doktora