

Válasz Dr. Rigó János Professzor opponensi véleményére

Tisztelt Professor Úr!

Köszönöm szépen Rigó Professor Úr doktori dolgozatom részletes és precíz opponensi bírálatát. Hálás vagyok nem csak elismerő szavaiért, de értekezésem hibáira való figyelmeztetésért is, mely későbbi tudományos munkám során is nagy hasznomra lesz. Külön köszönöm gondolatfelkeltő és hasznos kérdéseit, melyekre az alábbiakban válaszolok:

Vizsgálataink eredményét, megfigyeléseinket úgy magyarázzuk, hogy egy folyamatos simaizom beidegzés fokozódás történik a fejlődés során, vagyis függetlenül a simaizomzat mennyiségétől annak idegi szerkezete fejlődik, érik. Ezzel szemben természetesen azt sem lehetne kizárni, hogy az izom relatív mennyisége növekszik a szövetekhez képest, vagy az izomzat érzékenysége fokozódik a neurotranszmitterekre. Az utóbbi feltételezést nagy valószínűséggel ki tudtuk zárni, mivel az erő-frekvencia görbe alakja $k_{1/2}$ tekintetében nem mutatott eltérést vizsgálatunkban, mely azt jelenti, hogy a beidegzés összegzett érzékenysége változatlan mindhárom vizsgált időpontban. Ezzel szemben a közvetlen (receptor szinten történő) ingerlésre adott válasz nem tükrözi ezeket a változásokat. A KCl, carbachol és ABMA kiváltott erő szignifikánsan növekedett a 2. és a 3. trimeszter között, de ezt követően változatlan maradt. Még inkább kifejezett eltérést mutatott a KCl agonista kiváltott hatás. A Fcarb/Fnm arány változását azzal lehet magyarázni, hogy a carbachol hatás jobban növekedett, mint az ideg-közvetített hatás, az általunk vizsgált korai és középső gesztációs időpontok között, de az ideg-közvetített válasz folyamatosan fejlődött a terminus végéig. Ennek ellenére a Fcarb/FKCl arány szintén emelkedett a 2. és 3. trimeszter csoportokban. Így a fejlődési szakaszban a receptor-közvetített válasz fejlődése nagyobb volt, mint KCl agonistára adott izom válasz. A kutatásunk során gyűjtött adatok alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a 2. és a 3. trimeszter során mind a simaizom tartalom, mind a receptor aktiválta működés is növekedést, fejlődést mutat. A két későbbi (3. trimeszter és terminus közeli időpont) fázisban a fejlődés már nem mutatható ki. Ugyanakkor, az idegközvetített izom válasz ezen időszakban is folyamatos és töretlen fejlődést és érést mutat, továbbá az előbbi ciklusokban is növekedhet. Vizsgálataink eredményét alátámasztó irodalom nincsen, tekintettel arra, hogy ennek hiányában éppen nekünk sikerült ezt tudományosan igazolni.

Kérdés, hogy a szerző miért Student t próbát alkalmazott a három csoport eredményeinek statisztikai összehasonlításánál és miért nem ANOVA-tesztet?

Az opponensnek igaza van, ha 3 csoportot akarunk összehasonlítani, az ANOVA módszer jobb lett volna és ezt a hibát a továbbiakban nem fogom elkövetni. Ha a Student t teszt helyett a ténylegesen indokolt ANOVA vizsgálatot végeztük volna el, akkor a nullhipotézis az, hogy a 3 csoport várható értéke (az ingadozás centruma) azonos, ezzel ellentétben áll.

Milyen lehetőséget lát a szerző a húgyhólyag regenerációs képességének fokozására, javítására hátsó húgycső billentyű által okozott detrusor simaizom elégtelenség esetén?

A húgyhólyag regenerációs képességének fokozására, javítására klinikai gyakorlatban jelenleg nincs hatékony és biztonságos módszer húgycső billentyű által okozott detrusor simaizom elégtelenség esetén. Ugyanakkor úgy gondolom, hogy a jövőben erre két módon válhatna lehetőség. Ismeretes, hogy a húgyhólyagon belüli nyomásfokozódás csökkentésére és a vizelet magzatburokba vezetésére ember magzatban is intrauterin shunt-öt próbálták meg behelyezni. A beavatkozásokat azonban felfüggesztették, mert sok volt utánuk a vetélés. Az

endoscopia fejlődésével felmerülhet a lehetősége, hogy valamilyen minimálisan invazív módszerrel könnyebben és kevésbé kockázatosan lehetne ezt elvégezni, mely kisebb vetélés számmal járna. Elviekben az összejt kezelés fejlődésével az is elképzelhető lehetne, hogy a károsodott idegi elemek helyére összejtet beültetve azok egészséges idegi összeköttetést hoznának létre az inger és a detrusor izom között.

A video mikroszkópos 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?

Az általunk felállított rendszerben legelőször a húgyvezeték alsó szakaszán jelenlévő alfa receptorokra ható szelektív blokkolók kipróbálását tervezzük, mellyel igazolni lehetne, hogy ezen gyógyszerek valóban segítenek-e az ezen szakaszon elakadó kövek kiürítésében.

A műtéti beavatkozások eredményeit is nagyvonalúan ismertette a szerző. Kérdés, hogy a különböző hímvesszőgörbülettel rendelkezők hányan voltak egy-egy csoportban?

Köszönöm szépen Professzor Úr észrevételét és dolgozatomból valóban kimaradt a hímvesszőgörbület részről a ventrális, dorsális és laterális csoportokban lévő betegek száma. 20 év alatt, csaknem 10 éves átlagos követési idő mellett 54 ventralis, 28 laterális és 5 dorsális veleszületett hímvesszőgörbület miatt operált férfi eredményeit foglaltuk össze.

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 görbület nélküli distalis harmad pendularis hypospadiasis helyreállítására számos műtéti megoldás létezik. Általánosságban ezeket két csoportba soroljuk az szerint, hogy egy- vagy két-ülésben történik a beavatkozás. Jelenleg nem tudunk hasonlóan jó eredményt biztosító műtéti megoldásról, de az igazsághoz hozzátartozik, hogy a kiváló korai eredmények nem feltétlenül vetítik előre és garantálják az 5-10 éves sikerességet, ami az igazi fokmérője az ilyen műtéteknek.

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 világos kérdésre sajnos nem tudok hasonlóan világos és egyenes választ adni, amire saját eredményeink is utalnak. Nagyon nehéz ugyanis megmondani, hogy a szexuális panaszokat a hímvessző külleme, vagy a beteget felnövekvése során ért negatív tényezők, mint többszöri műtét, szégyenérzet, vagy éppen önértékelési zavar befolyásolják jobban. A vizsgálatunkkal éppen arra kerestük a választ és arra akartuk felhívni a figyelmet, hogy ennek pontos felmérése elengedhetetlen a helyreállító sebész számára. A probléma okának pontos kiderítését követően azoknál javasolunk elvégezni további helyreállító műtétet, akiknél a

panaszt kizárólag az esztétikai elégedetlenség okozza. Így a felesleges és elégedettséget úgysem biztosító operáció elkerülhető.

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 utánköveteit, pszichoszexuális támogatásukat, késői szövődményeik gondozását milyen feltételek mellett, körülmények között tartaná ideálisnak a szerző?

Nagyon szépen köszönöm a bíráló kérdését, aki világosan átlátja a probléma lényegét. A sebészi beavatkozások, azokon belül fokozottan, a fejlődési rendellenességek kezelésének eredményessége nagyon különbözik attól, hogy azokat ki értékeli, sebész, független szakértő, vagy a beteg. Természetesen ugyanarról az eredményről a három csoport teljesen eltérő választ ad és egy akár briliáns sebészi eredménnyel is elégedetlen lehet a beteg, aki csak a normálistól való eltérést és nem a súlyos elváltozáshoz képest elért állapotot értékeli. Éppen ezért feltétlenül szükséges lenne, legalább a súlyos külső nemiszervi fejlődési rendellenességgel születetteknél, rendszeres pszichoszexuális gondozás.

Kérdés, hogy amennyiben a laparoszkópos műtét során átvágásra kerül az arteria testicularis, mennyiben károsodik a spermakép a későbbiek során?

A kérdés teljes mértékben ésszerű, hiszen az artéria átvágása után jogosan várható lenne a spermiumképzés károsodása. Azonban 3, 6 hónappal a műtétet követően végzett klinika vizsgálatok nem találtak károsodást a spermaképben az arteria testicularis átvágása esetén. Ennek az lehet az oka, hogy a here számos kollaterálisból kap artériás ellátást. Feltehetően a vénás pangás megszűnésével párhuzamosan a fő artéria kiesése nem okoz azonnali vérellátási problémát, és van idő a kollaterális artériák kifejlődésére.

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.

Hollandiában, Rotterdamban Gert Dole vezetésével az elmúlt hónapokban fejeződött be egy több intézetben végzett, prospektív tanulmány, mely eredményének közzlése folyamatban van. Ebben szignifikáns javulást tudtak igazolni a varicokele miatt végzett műtét után mind a spermakép, mind a terhességi arány javulásában.

A szerző 181 laparoszkópos varicoelectomia 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?

Nincs klinikai vizsgálat, de kérdés a nagyon jogos. Jelenlegi definíció szerint varicokele akkor igazolt, ha ultrahangon a véna tágulat legalább 3mm és abban reflux látható. Klinikai vizsgálat alapján a kórkép kialakulásának pontos időpontja nem meghatározható, mert minket vagy tapintható tágulat, vagy fájdalom, vagy terméketlenség miatt keresnek meg e betegek. Jó lehet a varicokele egyértelműen veleszületett rendellenesség, annak kialakulásának pontos idejét nem lehet megállapítani és azt sem lehet megmondani, hogy a tágulat mikor válik legalább 3mm-es méretűvé.

A varicokele műtétje után milyen tényezők befolyásolják, akadályozzák a normál spermakép kialakulását?

A varicokele műtétjét követően a spermakép javulását normális here volumen és FSH szint mellett várhatjuk. A here volumen csökkenésének hátterében vagy egy vénatágulat

következtében zajló atrophisálódó folyamat, vagy veleszületett csökkent here és testicularis funkciózavar állhat.

A nyílt műtétek esetén milyen arányban várható a spermakép javulása?

Legújabb klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a varicokele kezelésében legjobb eredményt a mikrosebészeti, subinguinalisan végzett beavatkozás nyújtja, mellyel egyenértékűnek bizonyult a laparoszko-pos műtét. A nem mikrosebészeti technikával végzett nyílt műtét eredményessége ezektől elmarad.

Budapest, 2011. május 20.

Tisztelettel:

Dr. Nyirády Péter