

## Válasz Prof. Dr. Tóth Csaba bírálataira

**Tisztelt Professzor Úr!**

Köszönöm szépen értekezésem gondos, alapos bírálatát és kiváltképpen hálás vagyok elismerő szavaiért. Kritikus megállapításaiért is hálával tartozom, melyeket egytől egyik későbbi tudományos munkám során fel fogok használni. Feltett kérdéseire pontról pontra az alábbiakban válaszolok.

- *Miért éppen a szerző által vizsgált időpontokban történt a detrusor izomzat összehúzódásának vizsgálata?*

Állatkísérletek során, kiváltképpen akkor, ha azokat „nagy állatokban” végezzük rendkívül fontos a vizsgálatok megtervezése és minél humánusabb, etikusabb elvégzése, melyet az Egyesült Királyságban szigorú törvények szabályoznak. Saját kísérleteinkben a magzatokat leöltük és ezt követően végeztük el az embriológiai és élettani vizsgálatokat. Mint azt értekezésem során megemlítettem, mindegyik állatcsoport magzatai más, az adott időben egyéb vizsgálaton áteső egyedek voltak. A 70- és a 140 gesztációs napon leöltek replikációra alkalmatlan adenovírus vektor ultrahang vezérelt bejuttatását követően gén kezelés kutatásában vettek részt. A húgyhólyagot legalább 2 nappal az injekció bejuttatását követően távolítottuk el. A 105 napos csoportba tartozó állatok az értekezés következő fejezetében leírt, alsó húgyúti részleges elzáródás vizsgálatban ál (sham) operált csoportból származtak. A rendelkezésre álló magzatok, véleményünk szerint, embriológiai vizsgálatra ideálisnak tekinthetők, mivel az első csoport reprezentálja, a korai, a második egy húgyhólyag érés és növekedés szempontjából középidős, míg a harmadik csoport egyedei a születés előtti érett embrió húgyhólyagjának tulajdonságait hordozza magában.

*A kísérleti eredmények önmagukban, a kóros hólyagműködés élettanának megismeréséhez is fontos adatokat képviselnek. A szerző ugyanakkor az emberi alsó húgyúti obstrukció irányába is összehasonlítást tesz. Meglepő azonban, hogy a hátsó húgycső billentyűvel született csecsemők hólyagja kicsi, ugyanakkor a bérány hólyag tömege megnőtt a leszorítás következtében. Kérem a szerző magyarázatát! Megjegyzem továbbá, hogy a kérdésre pontosabb válasz lenne adható, ha nem a 105. napon, hanem később, vemhesség végén, 140-145 nap között végezték volna el a vizsgálatokat. Annál is inkább hiányolom ezt, mert az egészséges viselő bérányokon végeztek a 140. napon is vizsgálatokat. Mi ennek az*

*oka? Esetleg a húgyúti obstrukció okozta kóros általános állapotban kockázatosnak tartották az állatok további életben tartását?*

Kísérletünkben mindvégig legfontosabb cél az emberi problémát minél jobban utánozó modell felállítása volt, melyre a bárány embrió a legalkalmasabb. Ezért bátorítottunk következtetéseinket összehasonlítani emberi hátsó húgycső szűküettel született fiúkéval. Ugyanakkor egyetérttek a bírálóval, hogy az összehasonlítás szó félreérthető, helytelen. Valójában az emberi gyakorlatban már születéskor ismert állapothoz vezető út egy korábbi fejlődési szakaszát kívántuk megismerni.

A hátsó húgycső billentyű egy széles klinikai spektrumú megbetegedés, ahol a fiúkban tágult, rosszul működő húgyhólyag látható már születésnél. A kísérleti modellünk terminushoz közeli, de nem azt éppen megelőző magzatokban egy nagy, hipokontraktilis hólyagot hozott létre. Ezért úgy gondoljuk, hogy a saját modellünk az emberi hátsó húgycső billentyű spektrumán egy súlyos fokozatot képvisel. A hátsó húgycső élettani és anatómiai hatása koraszülöttekben és terminusra született újszülöttekben már ismertek. Továbbá humán postnatalis adatok is rendelkezésre álltak ezen időben. Ugyanakkor nem ismertük, hogy milyen változások zajlanak a terhesség alatt, ezért célunk éppen az volt, hogy az eddig vezető utat és az ezen időszak alatt kialakuló élettani és embriológiai eltéréseket, a húgyhólyag alkalmazkodó képességének változását és nem a szülés körül már ismert állapotot vizsgáljuk.

*Az uréter működésének tanulmányozása során a szerző jól értelmezhető kísérleti eredményekhez jutott. A vizeletelfolyási akadály következtében az uréter simaizomzata átrendeződött, mely szerint a nyomásviszonyokban a perisztaltikus mozgásban értékelhető változásokat hozott létre. Csupán elméleti-kutatási értékűek, ezek a megfigyelések? Van-e ezeknek a klinikai gyakorlatban hasznosítható jelentősége?*

Vizsgálati eredményeinknek - véleményünk szerint - van klinikai jelentősége, de kizárólag alsó húgyúti szűküettel született egyéneknél és nem később akár uréter kő, vagy uréter szűkület következtében kialakult elzáródás esetén. Tekintettel arra, hogy az általunk leírt változások egy fejlődő és nem egy már kifejlett uréterben mentek végbe. Ezért tehát, eredményeinket csak részlegesen lehet felnőttkorban kialakuló uréter kórfolyamatok esetén felhasználni.

*A Magyarországon kidolgozott új video-mikroszkópos módszer találékony, szellemes és valóban új, érdekes eredményeket hozott az uréter mozgás több szakasos jellegének megállapításában. A klinikai urológus számára szinte azonnal beugrik: hogyan lennének*

*hasznosíthatók ezen új ismeretek az uréter egyes kórfolyamatának kezeléséhez: az uréterkő távozásának, spontán kiürülésének előrejelzése érdekében, a csökkent uréter- motilitás esetleges növelése céljából, az uréteren végzett műtét során a metszés és varratvonal vezetés megválasztása szempontjából, megauréter esetén az esetleges falkimetszés kérdésében – hogy csak néhány területet említsek. Kíváncsian várom ezekre a szerző választát!*

Természetesen klinikusként magam is teljes mértékben egyetértek professzor Úrral és magunk is gondolatban elkalandoztunk hasonló területre. Ugyanakkor pontos következtetést levonni kizárólag további megfelelő vizsgálatok elvégzése után lehetséges. Az általunk felállított modell és az élettani körülmények között elvégzett vizsgálatok, véleményünk szerint, alkalmas kóros állapotok modellezésére és így későbbiekben tervezzük is további vizsgálatok elvégzését immáron kóros körülmények között.

*Saját gyakorlatukból egy újszerű műtéti eljárást mutat be, melyben a hagyományos bőrlebenyes húgycsőképző Mathieu műtétet a Snodgrass- féle bemetszéssel párosítottak. Hiányolom annak megemlítését, hogy az eljárás csak görbület nélküli hypospadiasis esetén alkalmazható.*

Egyetértek professzor Úrral és köszönöm figyelmemet felhívó észrevételét, hogy gondosabban kellett volna leírni a módszert. Sajnos valóban elfelejtettem megemlíteni értekezésemben azt, hogy az új műtétet görbület nélküli hímtagokon végeztük el. Mentségemül szolgáljon, hogy az ötletül szolgáló Mathieu műtét feltétele, hogy a hímvessző egyenes legyen.

*Kérdezem, továbbá, milyenek ennek a módszernek a hosszútávú eredményei?*

A műtét hosszútávú 10-15 éves eredményei sajnos jelenleg még nem állnak rendelkezésünkre. Ugyanakkor a betegeket rendszeresen ellenőrizzük és az értekezésben leírt eredmények az azóta eltelt időben sem változtak. Magunk is nagy érdeklődéssel várjuk a késői következtetéseket.

*A szerző munkacsoportja valóban ritka a nemi életre is kiterjedő, hézagpótló felnőttkori felmérést végzett, gyermekkori Denis Brown típusú hypospadiasis műtétek után. Megállapításai nemzetközi viszonylatban is újszerűek, talán meglepő, de gyakorlati értékű és hasznú azon észlelésük, miszerint a húgycsőnyílásnak a hímvessző csúcsától való távolsága nem mutatott szignifikáns kapcsolatot a betegek elégedettségével, a felmért eredményekkel. Egyetértek a szerző utolsó mondatának megállapításával, hogy kezelése további figyelmet*

*érdemel, amit nem csupán a szabad ondóürítést biztosító húgycső, de genetikai módosulás is befolyásolhat. Van-e erre vonatkozóan adata, elképzelése szerzőnek?*

Ismert, hogy külső nemi szervi fejlődési elégtelenség esetén, általánosságban a belső genitálékban is nagyobb a kóros elváltozás esélye. Legújabb vizsgálatok rejtett here - mely leginkább felelőssé tehető a későbbi megtermékenyítőképesség csökkenéséért - és hypospadiasis együttes előfordulását kevesebb, mint 5%-ban találta. Természetesen ez az érték magasabb, mint egészséges népességben, de egyben sugallja a betegségek embriológiai kialakulásában lévő jelentős pathogenetikai eltérést is. Saját betegcsoportunkban a kérdés pontos megválaszolására egy további andrológiai vizsgálat lenne szükséges, melyben az érintettek spermaképét egészséges hasonló korú férfiakéval kellene összehasonlítani.

*A hereviszértágulat kezelés új, laparoszópos módszerének értékelése során a fejezet első részében a Heim Pál Kórházban bevezetett műtét gyakorlatát és korai, illetve középtávú, elsősorban a kiújulásra vonatkozó eredményeit értékelték. Hiányolom a betegek életkorának megadását, ami annál is inkább érdekes, mert - mint írja – a folyamat ismételt jelentkezését serdülőkoron észlelték, fél éven belül. Ez azt jelentené, hogy a serdülőkor előtt elvégzett műtétek után nincs kiújulás?*

Köszönöm szépen a bíráló megállapítását, mely rámutat pontatlan megfogalmazásomra mely az eredményeket, valamint az értékelést félreérthetővé teheti. A hereviszértágulat serdülőkorban alakul ki, azt megelőzően kizárólag retroperitonealis térszűkítő folyamat részjelensége lehet. Vagyis a műtétet kizárólag serdülőkorban végeztük a Heim Pál Kórházban és a betegek átlagéletkora 12,8 év volt. Jelenlegi munkahelyemen a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján ezzel ellentétben szinte kizárólag később, felnőttkorban végezzük ezen műtéteket, elsősorban megtermékenyítőképesség csökkenése miatt.

*A műtéti módszer leírása kissé elnagyolt. Csupán a megbeszélésben leírtakból következtethető, hogy szerző minden esetben csak vénákat vágta át, vagy legalábbis erre törekedett? Mennyire biztosan mondható ki, hogy az artéria érintetlen maradt?*

Elfogadom és egyetértek a bíráló megállapításával, hogy a műtét leírásának részletesebbnek kellett volna lennie, de jelen esetben nem egy új módszer bemutatásáról, hanem eredményességének felméréséről volt szó. A műtét során minden esetben kifejezetten törekedtünk arra, hogy az artéria testicularist megkíméljük, ezért ezt nagy gondossággal a műtét során kikészítettük és elválasztottuk a vénától. Teljes bizonyossággal természetesen

nem tudjuk igazolni, hogy a fő artériát megkíméltük, de minden esetben láttunk egy pulzáló ért, melyet nem klippeltünk le.

*Gyermekkorban kizárt a térszűkítő folyamat, tehát nincs helye a hasi ultrahangnak?*

Természetesen van helye az ultrahangvizsgálatnak, melyet minden esetben el is végeztünk. Annak ellenére, hogy serdülőkorban másodlagos hereviszértágulat kialakulásának lehetősége irodalmi ritkaság, de a non-invazív ultrahangvizsgálatot mégis javasoljuk, már csak azért is, mert egyéb fejlődési rendellenességeket is felderíthet.

*A megtermékenyítőképeség javulásában jelentős eredményt tudtak kimutatni, melyről az adatok is beszámolnak. Ugyanakkor nem világos, hogy találtak-e valamiféle változást, romlást a már eleve normális spermaképességgel rendelkező 60 betegben (33 %)?*

A műtétet megelőzően is normális spermaképpel rendelkező férfiakban nem találtunk romlást, sőt többekben további spermiumszám növekedést, javuló mozgékonyságot és emelkedő sűrűségű ép morfológiát figyeltünk meg.

*10. old. 4.s sor: „kölcönös interakciója” helyett egymásra hatása, sham műtét – általában helyesen ál-műtéttel írja, klinikus urológus számára a magyar szó biztosan ismertebb!*

*106 old. Közepén egy értelmetlen szövegsor „ Hiba ... „*

*106 old. Közepén okozott komplikációt, postoperatív helyett „szövődményt”*

*Műtét ..... ajánlatos*

*109 old. 7. sor „terhességi ráta”!*

*18 ábra: „obstructed” angol szó*

Bírálatában felsorolt néhány angolos kifejezés valóban érthetőbb, világosabb magyarul, aminek megemléztését azért is köszönöm, mert az értekezés megírása során magam is mindvégig törekedtem arra, hogy az minél világosabb legyen és kizárólag magyar kifejezéseket tartalmazzon.

Összefoglalva, köszönöm még egyszer értekezésem alapos bírálatát, mely annak megérthetőségét tovább javítja. Ezen felül későbbi tudományos munkámban nagy segítségemül szolgál professzor Úr tökéletességre törekvő megfogalmazása és értékes bírálata. Bízom abban, hogy kérdéseire adott válaszaim kielégítőek, pontosak és Ön által elfogadhatóak.

Budapest, 2011. május 3.

Tisztelettel:

Nyirády Péter