

**Opponensi vélemény****Dr. Cserni Tamás****Kihívások és új rekonstruktív eljárások a gyermeksebészetben és gyermekuroológiában
című MTA doktori értekezéséről****Általános értékelés**

Az értekezés tudományos értékkel rendelkező mű, melynek témaválasztását a bevezetőben megjelölt, a szerző több évtizedes klinikai gyakorlata során felmerült problémák megoldására történt kutatómunka és fejlesztési törekvések támasztják alá. A felnőtt sebésznél lényegesen szélesebb gyermeksebészet tevékenységi területi közül a vizelet elvezető és a gastrointestinális rendszer műtétei során tapasztalt, megoldásra, javításra váró területeken tűzött ki célokat, melynek érdekében végzett kutatásai eredményeit foglalta a szerző egységes szerkezetbe.

A dolgozat terjedelme 167 oldal az idézett irodalmi jegyzéket is magában foglalva mely 8 oldalt, és a saját közleményeinek felsorolását mely 9 oldalt tesz ki. Szerkezete a doktori értekezéssel szemben támasztott követelményeknek megfelel. Nyelvezete gördülékeny, jól értelmezhető, elírást, elütést alig tartalmaz. Kiváló minőségű részben színes ábrákból 107, táblázatból 10 szerepel a dolgozatban. Felépítése a tudományos publikációk hagyományos szerkezetét követi. Az irodalmi áttekintés, célkitűzés, módszerek, eredmények, megbeszélés és új megállapítások fejezetein belül a témaköröket sorjában tárgyalja. Ez kissé megnehezíti az egyes kutatások egybefüggő áttekintését és elemzését, mert ehhez a fejezetek vonatkozó részei közt kell ugrálni. Összesen 4 kutatási témát részletez kellő alaposággal, melyekhez összesen 27 saját publikációt nevez meg forrásként, ezek közül 8 jelent meg a PhD fokozatszerzését megelőzően. Emellett 26 egyéb közleménye, 1 könyve és 17 könyvfejezete jelent meg, ezek összessége jelentős tudományos és publikációs aktivitást igazol.

Formai hibaként az alig észlelhető elütéseket nem érdemes részletezni. Említésre szorul a 48. oldalon szereplő fejezetszámozási hiba, a 80. oldalon található 1. táblázat 3. oszlopában szereplő 23 esetszám, ami a szöveges részben 22, illetve az ennek megfelelően eltérő százalékos arányok, illetve a két egyaránt 106-os számmal szereplő eltérő ábrája.

Tartalmi értékelés

A dolgozat 6 fejezetből áll, a fentiekben részletezett felépítéssel.

Összesen 4 kutatási területet tárgyal, melynek ismertetése megfelel a tudományos szempontoknak.

Az első témakörben az ileocoecalis billentyű elvesztéséből kialakuló szövődmények igazolására retrospektív összehasonlító kohorsz elemzést indított, azok objektív felmérésére, illetve a túlélési mutatók összehasonlítására. Az ileocoecalis billentyű szerepének további más szempontú elemzésére, eltávolított és megtartott billentyűjű Crohn betegségben szenvedő gyermekek betegségfolyásának összehasonlítását végezte el. A billentyű eltávolítás következményeit 3 betegcsoporton hasonlította össze, és azt találta, hogy annak elvesztése szignifikánsan magasabb hasmenés arányt okoz. Emellett a megkímélt Baugin billentyű mellett szignifikánsan rövidebb vékonybél szakasz is elegendő volt a túléléshez. Ezek alapján az ileocoecalis billentyű lehetőség szerinti megőrzésére törekedést javasolja. Ez a kiterjesztett vékonybél reszekciós műtéteknél, és a rövid szakaszú, de a junctiot is magába foglaló eljárásoknál is szignifikáns előnyöket biztosíthat. Szintén erősíti felmérésük azt a nézetet, hogy az appendicitis antibiotikummal történő kezelése egy megfelelő alternatíva, mellyel több

szövődmény és következmény is megelőzhető az előrehaladott eseteknél előforduló ileocecalis resectió elkerülésével.

A billentyű pótlására invaginációs technikával kialakított megoldást hozott létre állatkísérletes modellen, ahol a különböző hosszúságú invaginátumok felmérését, összehasonlítását végezte. A billentyű pótlására kialakított 5 különböző hosszúságú szelepmechanizmust vizsgált, melynek antegrád és retrográd ellenállását mérve, az ideális szelephosszúság meghatározását célozta. Megállapította, hogy a billentyű 6-7 cm közti hosszúságnál biztosítja a fiziológias antegrád ellenállást. A mesterséges billentyű retrográd ellenállása, azaz antireflux hatása viszont bármely méretnél jelentősen meghaladta a fiziológias értéket. A szelep megnyílásáért elsősorban a lumenen belüli nyomást találta felelősnek. Mivel a mesterséges junctio nem tudja az anatómiai Bauchin billentyű fiziológias funkcióját biztosítani az antegrád és retrográd ellenállásnál egyaránt, a mesterséges billentyű hosszát a pótolni kívánt funkciónak - refluxgátlás, vagy passzázs szabályzás - megfelelően kell kialakítani. Vizsgálatuk megerősítette az ileocecalis billentyű fontosságát, illetve a billentyű pótlás kivitelezhetőségét és vélhető előnyeit megfelelő indikáció esetén.

Végül az ileocecalis billentyű neuroanatómiájának részletes feltárását hajtotta végre, az ingerület bélfali terjedésének lehetséges útjának vizsgálatára. Az ileocecalis junctio neuroanatómia felépítését egyrészt szövettani metszeteken, és az idegelemeket szelektíven megfestő eljárásokkal, másrészt elsőként, speciális disszekáló mikroszkópos technikával tárta fel különböző korú újszülött sertéseken. Megállapította, hogy az ileum és a caecum egymástól elkülönülő bélfali ideghálózattal rendelkezik, melyek megszakítás nélkül, folyatódólagosan követhetők a vékonybélből a vastagbélre, hasonlóan az izomrétegekhez, anatómiai határ nélkül. Ez lehet a felelős a perisztaltika folyamatos haladásáért a vékonybélről a vastagbélre, az ileumban létrejövő mioelektromos aktivitás hatására. Az idegi elemek sűrűségét meghatározva arra jutott, hogy a junctio területén a legnagyobb ezek denzitása, beleértve a nitrikus relaxációért felelős neuronokat is. Ezzel talált alapot a csecsemőkorban gyakrabban kialakuló, vezetőpont nélküli primér invaginációra, amely ebben a lokalizációban típusos. Az eltérő életkorú újszülött állatok összehasonlításakor felfedezett életkorral csökkenő neuronszámmal pedig arra adott magyarázatot, miért csökken a primér invagináció lehetősége és ezzel incidenciája a kor előrehaladtával.

Kérdés:

A szerző Crohn betegségben az ileocecalis resectiót követően javasolja a billentyű funkció pótlását, invaginációval. A klinikai tapasztalat szerint, viszont a betegség kiújulás a szűkebb, lassabb ürülésű bélszakaszoknál gyakoribb. Hogyan látja ezt az ellentmondást?

A második kutatásban egy új típusú, vékonybél hosszabbító műtéti eljárást dolgozott ki, és vizsgált elsőként szimulátoron, majd szervpreparátumokon, melynek a Spiral Intestinal Lengthening and Tailoring elnevezést (SILT) adta. Miután meghatározta a spirális metszésvezetés ideális menetemelkedését, túlélő sertésmoldellen igazolta módszere használhatóságát és a bélfali keringésre gyakorolt életképességet nem befolyásoló vérellátás csökkenését in vivo mikroszkópiával és beágyazásos szövettani vizsgálatokkal. Az átlagos 56%-os lumenszűkítés mellett közel 75%-os bélhosszabbítást sikerült elérnie. Emellett a lumenen belül a nyálkahártya redők a hossz tengelyre merőlegesek maradtak, ami jobb anatómia megfelelőséget jelent a korábbi módszerekhez képest. Kísérletei kedvező eredményére alapozva a szükséges engedély birtokában az első humán beavatkozást is sikeresen elvégezte. Egy beavatkozás sorozat végén a rövidbél szindrómás gyermekek az eredetileg 15 cm hosszú bélszakasz 31 cm hosszúra nyúlt, a normális 2 cm tágasságú lumen megtartása mellett. Ezáltal a parenterális táplálás megszüntethető lett, és a testi fejlődés is

szövődmény és következmény is megelőzhető az előrehaladott eseteknél előforduló ileocecalis resectió elkerülésével.

A billentyű pótlására invaginációs technikával kialakított megoldást hozott létre állatkísérletes modellen, ahol a különböző hosszúságú invaginátumok felmérését, összehasonlítását végezte. A billentyű pótlására kialakított 5 különböző hosszúságú szelepmechanizmust vizsgált, melynek antegrád és retrográd ellenállását mérve, az ideális szelephosszúság meghatározását célozta. Megállapította, hogy a billentyű 6-7 cm közti hosszúságnál biztosítja a fiziológias antegrád ellenállást. A mesterséges billentyű retrográd ellenállása, azaz antireflux hatása viszont bármely méretnél jelentősen meghaladta a fiziológias értéket. A szelep megnyílásáért elsősorban a lumenen belüli nyomást találta felelősnek. Mivel a mesterséges junctio nem tudja az anatómiai Bauchin billentyű fiziológias funkcióját biztosítani az antegrád és retrográd ellenállásnál egyaránt, a mesterséges billentyű hosszát a pótolni kívánt funkciónak - refluxgátlás, vagy passzázs szabályzás - megfelelően kell kialakítani. Vizsgálatuk megerősítette az ileocecalis billentyű fontosságát, illetve a billentyű pótlás kivitelezhetőségét és vélhető előnyeit megfelelő indikáció esetén.

Végül az ileocecalis billentyű neuroanatómiájának részletes feltárását hajtotta végre, az ingerület bélfali terjedésének lehetséges útjának vizsgálatára. Az ileocecalis junctio neuroanatómia felépítését egyrészt szövettani metszeteken, és az idegelemeket szelektíven megfestő eljárásokkal, másrészt elsőként, speciális disszekáló mikroszkópos technikával tárta fel különböző korú újszülött sertéseken. Megállapította, hogy az ileum és a caecum egymástól elkülönülő bélfali ideghálózattal rendelkezik, melyek megszakítás nélkül, folytatólagosan követhetők a vékonybélből a vastagbélre, hasonlóan az izomrétegekhez, anatómiai határ nélkül. Ez lehet a felelős a perisztaltika folyamatos haladásáért a vékonybélről a vastagbélre, az ileumban létrejövő mioelektromos aktivitás hatására. Az idegi elemek sűrűségét meghatározva arra jutott, hogy a junctio területén a legnagyobb ezek denzitása, beleértve a nitrikus relaxációért felelős neuronokat is. Ezzel talált alapot a csecsemőkorban gyakrabban kialakuló, vezetőpont nélküli primér invaginációra, amely ebben a lokalizációban típusos. Az eltérő életkorú újszülött állatok összehasonlításakor felfedezett életkorral csökkenő neuronszámmal pedig arra adott magyarázatot, miért csökken a primér invagináció lehetősége és ezzel incidenciája a kor előrehaladtával.

Kérdés:

A szerző Crohn betegségben az ileocecalis resectiót követően javasolja a billentyű funkció pótlását, invaginációval. A klinikai tapasztalat szerint, viszont a betegség kiújulás a szűkebb, lassabb ürülésű bélszakaszoknál gyakoribb. Hogyan látja ezt az ellentmondást?

A második kutatásban egy új típusú, vékonybél hosszabbító műtéti eljárást dolgozott ki, és vizsgált elsőként szimulátoron, majd szervpreparátumokon, melynek a Spiral Intestinal Lengthening and Tailoring elnevezést (SILT) adta. Miután meghatározta a spirális metszésvezetés ideális menetemelkedését, túlélő sertésmodellel igazolta módszere használhatóságát és a bélfali keringésre gyakorolt életképességet nem befolyásoló vérellátás csökkenését in vivo mikroszkópiával és beágyazásos szövettani vizsgálatokkal. Az átlagos 56%-os lumenszűkítés mellett közel 75%-os bélhosszabbítást sikerült elérnie. Emellett a lumenen belül a nyálkahártya redők a hossz tengelyre merőlegesek maradtak, ami jobb anatómia megfelelőséget jelent a korábbi módszerekhez képest. Kísérletei kedvező eredményére alapozva a szükséges engedély birtokában az első humán beavatkozást is sikeresen elvégezte. Egy beavatkozás sorozat végén a rövidbél szindrómás gyermekek az eredetileg 15 cm hosszú bélszakasz 31 cm hosszúra nyúlt, a normális 2 cm tágasságú lumen megtartása mellett. Ezáltal a parenterális táplálás megszüntethető lett, és a testi fejlődés is

megindult. Ezzel egy teljesen új, a kigondolástól, többlépcsős szimulációs kialakításon át, túlélő állatmodellen igazolt hatékonyságú, humán eljárásokban is bevált, egyszerű, a korábbiaknál fiziológiásabb technikát dolgozott ki, mely véleményem szerint az innovatív klinikai kutatás kiváló példája és a dolgozat legértékesebb része.

A rövidbél szindrómában szenvedő betegeknél alkalmazott béltartalom recirkuláltatási technika során kialakuló bakteriális túlszaporodás igazolására, és a recirkuláltatás időkorlátjának meghatározására végzett kapcsolódó kutatást. A jejunostoma zsákjából 3 órán át félóránként vett béltartalmat annak bakteriális kolonizációjának kialakulására vizsgálva megállapította, hogy a kezdetben alacsony csíraszámú és kevésbé patogén baktériumok közt az E.coli szaporodik a leggyorsabban, 1 órát követően Ent. faecalis jelenik meg, melynek csíraszama 2 óránál a szignifikáns 10^5 szintet ér el. Vizsgálatai alapján a proximális stomatartalom distális stomába történő recirkuláltatását 2 órán belül javasolt elvégezni a béltartalom gyors bakteriális kolonizációja miatt.

Kérdés:

Van-e hosszirányban határa, hogy mekkora bélszakaszon végezhető el a SILT eljárás?

A hosszabb szakaszon végzett beavatkozásnál nem fordulhat-e elő a mesenterium meggyűrődése, ami a vérellátást károsíthatja?

A harmadik vizsgálatsorozatban, már az urológiai sebészet területén kutatva, a húgyhólyag augmentálásával kapcsolatos nehézségek feltárására, modern módszerekkel vizsgálta a pótlásra alkalmas bélszegmens intramurális keringését, illetve új technikát dolgozott ki a rövid mesenterium jelentette áthidalási probléma megoldására. A keringés megfigyelésére, speciális polarizált fényt használó in vivo OPS mikroszkópot használt élő sertésmodellen. Az antimesenterialis anastomosisok igazolására a bélen tengelyirányú metszéseket ejtve 3 pozícióban, a kialakított lebenyekben mérte a véráramlást, de perfúzió csökkenést nem talált. Ezzel bizonyította az antimesenterialis határon áthaladó bélhatali anastomosis rendszer létét, mely alapot ad nagyobb bélhatali lebenyek kialakítására. A longitudinális intramurális anastomosisok vizsgálatára a bélhatalhoz közel végzett növekvő hosszúságú sceletizálás mellett hajtotta végre az áramlásmeghatározásokat, ahol 2 vasa recta leköttése után minimális, 4 leköttését követően viszont szignifikáns perfúzió csökkenést igazolt. Ezekre alapozva izolált, paramesenterialisan megnyitott vékonybél kacson bélhatali lebenyt alakított ki, és hogy a mobilizálási távolságot növelje, 2 mesenterialis eret is leköttött. Az első lépéssel átlagosan 20 mm, a másodikkal további 10 mm hossznövekedés volt elérhető. Az így kialakított lebeny a medencébe leérve alkalmasnak bizonyult a húgyhólyag falába történő beültetésre, annak ürtartalom növelésére. Az augmentált hólyagok megfelelően gyógyultak, igazolva elméletük és technikájuk megfelelőségét.

Folytatva az urológiai természetű vizsgálatait, a katéterezhető stomák katéterezési csatornájának megfelelő hosszúságúra történő kialakítására a fent tárgyalt, saját bélhosszabbító technikáját (SILT) vezette be. Túlélő sertésmodellen 6 -8 cm közötti vékonybél szegmensből alakított ki átlagosan 10 cm hosszú csőstruktúrát, mely 4 hét után is normális struktúrát mutatott, a kezdeti életképességet nem fenyegető keringési sebesség csökkenés normalizálódása mellett. A szövettani vizsgálatok megerősítették a módszer eredményességét, hegesezés, elhalás nem volt kimutatható. Ezzel az egyébként rendelkezésre álló katéterezési csatornát biztosító technikáknál hosszabb és egyenesebb lefutású csatorna kialakítását valósították meg.

Végül szintén ehhez a témakörhöz kapcsolhatóan a mucosa mentes bélszegmensen történő hólyag augmentáció eddigi sikertelenségére keresett megoldást, illetve próbált ki egy saját új

módszert. Az élő sertésen végzett kísérleteknél a mucosát 2 módszerrel távolította el, de a perfúzió szignifikáns csökkenését találta a módszerektől függetlenül. A perfúzió javítására a máshol már bevált omentum borítást alkalmazta a mucosától megfosztott külső felszíneken. A 8 hetes követési időszak alatt nekrosis, perforáció nem jelentkezett, viszont a lebenyek mindkét csoportban szignifikánsan zsugorodtak, így az új módszer nem váltotta be az ehhez fűzött reményeket a hólyag augmentációs technikák továbbfejlesztésében.

Kérdés:

A katéterezhető stomák kialakítására nem egyszerűbb módszer-e egy izolált, invaginációs billentyűvel ellátott vékonybél szegmens, vagy más előnye is van a SILT technikának?

A negyedik kísérleti csoportban egy új típusú, mágnesekkel készített, saját tervezésű eljárást dolgozott ki, és próbált ki elsőként pyelo-ureterális anastomosis készítésére, amit állatkísérletekben validált. Nem csak nyitott, de laparoszkópos módszerrel elvégezte a beavatkozásokat 6 állaton. Az első 2 sikertelen beavatkozáson fejlesztve a technikát 4 állaton széles, patent anastomosist alakított ki normál anatómiai viszonyok, illetve indukált hydronephrosis mellett. Az állatokat 2-4 hétig kontrollálva majd terminálva az új eljárást megfelelőnek igazolták, melynél a mágnes használatával a laparoszkópos varrás és csomózás műveletei elhagyhatóvá váltak. A beavatkozás tréningjének kialakítására egy szimulációs modellt dolgoztak ki, melyen 11 sebész teljesítményét elemezték a hagyományos és az új technika végrehajtásával. A mágneses anastomosis elkészítésére szignifikánsan rövidebb időre volt szükség, ami több mint fél óra különbséget jelent. Az eredmények alapján 5, műtétekben járatan növért is felkértek a beavatkozás szimulált elvégzésére. Az eljárás egyszerűségét bizonyítva, nekik sem kellett sokkal hosszabb idő az anastomosis elkészítéséhez, mint a sebészeknek.

Az ureter anastomosis technikájából és annak tapasztalatait felhasználva kidolgozta a nyelőcső atresia rekonstrukciójára alkalmas torakoszkópos mágneses anastomosis technikát. Ezt egy túlaltatott sertésmodellen, 5 állaton tesztelték. Az eljárás sikeresen kivitelezhető volt, így megfelelőnek látszik a kísérletsorozat folytatására túlélő állatkísérletben, de a potenciál emberi alkalmazásra is felsejlik, mint egyszerű könnyen elsajátítható módszer.

Kérdés:

Végeztek-e arra kísérletet, hogy a mágnesek közé kerülő szövetvastagság, a szervek falának minősége szerint módosítani kell-e a megbízható anastomosis kialakításához szükséges mágnes erejét?

A doktori értekezés új megállapításának fogadom el:

1. Az ileocecalis billentyű tökéletesen nem helyettesíthető rövid invaginált szeleppel, mert az a reflux kontrollhoz elegendő, viszont a bélműködés lassítására hosszabb invaginált szelep készítése indokolt.
2. Az ileocecalis billentyű idegrendszerét két egymástól jól elkülöníthető, de egymással kapcsolatban álló ilealis és coecalis eredetű myentericus, mély és felületes szubmukózus plexus jellemzi.
3. Az ileocecalis billentyű plexus myentericusában észlelt újszülöttkori nitricus hyperinnervatio illetve ennek korral történő csökkenése magyarázatot adhat arra, hogy a csecsemőkori primer invagináció miért az ileocecalis billentyűben kezdődik.
4. Az új Spiral Intestinal Lengthening and Tailoring (SILT) eljárással, mely nem változtatja meg gyökeresen a körkörös izomrostok orientációját, szignifikáns bélhosszabbítás és lumenszűkítés érhető el.



5. A sztómazsákban lévő vékonybél tartalom gyorsan kolonizálódik az enterális fakultatív korokozó törzsekkel és a bőr flórából származó baktériumokkal, ezért a sztómazsák tartalmának visszajuttatása (recycling) a disztális sztómavégbe 120 percen belül kell, hogy történjen.
6. In vivo mikroszkópiával sikerült direkt bizonyítékkal szolgálni arra, hogy megbízható és hatékony antimesenterialis anasztomózisok léteznek a bél falában.
7. Objektíven igazolták a vékonybél lebenyek mikrokeringésének zavarát a bélnyálkahártya sebészi eltávolítása után, melyet omentopexiával nem lehet kivédeni.
8. Kidolgozták és sikeresen alkalmazták az ureteren és a pyelonon alkalmazható mágneses kompressziós anasztomózis technikát.

Összegzés

A doktori dolgozat témaválasztása és az elvégzett kutatások eredményei komoly klinikai jelentőséggel rendelkeznek, a szerző széleskörű klinikai tapasztalatán és invenciózus gondolkodásán alapulva.

Az ismertetett kutatások tervezése, kivitelezése és értékelése az elvárható, magas szintű tudományos igénnyel történt, a következtetések zöme hiteles és értékes. Emiatt ezek közül több esetben a napi rutinba történő beépülésére minden esély adott, ami javíthat a beavatkozások eredményességén. A felsorolt kisebb hibák az értekezés lényegi eredményeit és következtetéseit nem érintik, így annak megítélését nem módosítják.

Fentiek alapján javaslom dr. Cserni Tamás MTA doktori értekezésének tudományos vitára bocsájtását, és sikeres védelem esetén az MTA doktora cím odaítélését.

Pécs, 2025. 03. 22.

Dr. Vereczkei András