

Oponentský posudek
dizertační práce:

MUDr. Aleš Podškubka
Ortopedická klinika na Bulovce,
Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Pzni

**Ošetření hlubokých defektů kloubní chrupavky
transplantací autologních chondrocytů**

pro obhajobu na LFKU, Plzeň 2006

1. Popis práce, rozbor a komentář
2. Celkové hodnocení, klady a nedostatky práce
3. Doporučení

Vypracoval:
Doc. MUDr. Jaroslav Musialek, CSc,

Ortopedie MN Ostrava,
Zdravotně sociální fakulta Ostravské Univerzity v Ostravě

1. Popis práce, rozbor, komentář

Práce obsahuje 123 funkčních listů,
38 obrázkových kompletů včetně radiologických reprodukcí,
3 tabulky, 3 grafy.
Abecedně je seřazeno 80 relate to publikací.

Členění práce je rozloženo do 3 celků

I. Obecná část:

Kapitola představuje kompilované řazení up to date názorů nejvýznamnějších autorů zabývajících se poškozením chrupavky **obecně**. Po úvodu a poznámkách jsou přehledně a srozumitelně rozpracovány kapitoly o funkci, struktuře, poranění a reparaci chrupavky, rizikových faktorech pro vznik chrupavčitých lesí, zásady radiologického, klinického a histologického hodnocení. V sekci o léčbě autor přehledně cituje nejužívanější schémata a úspěšně obhájí preferenci aktivního přístupu k ošetřování defektů chrupavky. Vyjmenovává jednotlivé možné terapeutické postupy konzervativní i operační léčby. V typech operačního léčení poranění chrupavky přehledně charakterizuje jednotlivé množství a organicky tak včleňuje transplantaci autologních chondrocytů jako jednu z moderních možností do léčebného spektra. Z literárních zdrojů vyjímá základy operační techniky této metody, možné peroperační problémy, řešení komplikací a zásady pooperačního režimu i rehabilitace. Zvláštní kapitola je věnována biomateriálům pro transplantaci chondrogenních buněk, neboť zde je, vedle histochemických charakteristik transplantované tkáně, oprávněně očekáván jeden z možných zásadních přínosů pro úspěšnost léčby předmětného poškození.

II. Vlastní práce:

Kapitola definuje jako **cíl práce** prezentaci vlastního souboru pacientů s hlubokými defekty kloubní chrupavky kolena ošetřených metodou transplantace autologních chondrocytů fixovaných na nosiči z esteru kyseliny hyaluronové. Nosič má tvar plstě z netkaných vláken, chondrocyty jsou usazeny do mezer mezi vlákny. Studie v laboratorních podmínkách potvrdily uchování chondrálního fenotypu transplantátu a pokusy na zvířeti prokazovaly slibné výsledky. Studie zhodnocuje soubor léčených touto metodou na Ortopedické klinice IPVZ v Praze Na Bulovce po stránce pooperačních funkčních výsledků a klinického hodnocení a možnosti MR vyšetření v diagnostice a sledování hojení defektů předmětné lokality. Celkem bylo do studie zařazeno 10 pacientů operovaných v letech 2003-2005. Inkludujícími faktory byly defekty větší 2cm, věk 15-50 let, ohraničený, arthroskopicky verifikovaný hluboký defekt III nebo IV dle Outerbridge. Exkludujícím činitelem byl artrotický terén. Průměrná doba sledování je 9 měsíců. Všichni probandi byli v předešlém období na sledovaném koleni operováni pro poranění chrupavky nebo menisku.

Metodologicky bylo ošetření ve studii zařazených probandů realizováno ve dvou fázích-nejdříve odběr chrupavky z nezářezové zóny a s odstupem 4-6 týdnů po kultivaci chondrocytů jejich aplikace do kolena na vybraném nosiči. Rehabilitační protokol je detailně popsán. Citovány a hojně doloženy MR nálezy v předoperačním období a v průběhu hojení stejně jako ilustrativní histologické nálezy s komentářem tvoří samostatnou přílohu. Klinické výsledky byla hodnoceny jednat subjektivním testem IKDC, KOOS/ Knee Osteoarthritis and Injury Outcome Score/ a Lysholmovým hodnocením. Součástí výsledků je také měření tuhosti chrupavky samostatně vyvinutou technikou dotykovým meřidlem ve spolupráci s ČVUT.

Ve výsledcích bylo konstatováno zlepšení ve všech třech systémech hodnocení klinického stavu. Nejužívanější skóre podle Lysholma vykazovalo nárůst ze 61 na 83, IKDC subjektivní hodnocení ze 46 na 74. Za nejdůležitější část studie se považuje histologické hodnocení novotvořené tkáně ze vzorků odebraných při rearthroskopii. V žádném případě nebylo shledáno celkové selhání štěpu. Převažovaly nálezy smíšené vazivové a hyalinní chrupavky. Histochemie a imunohistochemie prokázaly, že implantace kultury chondrocytů spolu s nosičem vede k vytvoření nového krytu chrupavkového charakteru. Nosič ve formě derivátu kyseliny hyaluronové je dobře resorbovatelný. Otázka fibrinového lepidla je z pohledu autora i literatury stále vysoce diskutabilní téma.

V souboru se nevyskytly relevantní komplikace.

V **diskuzi** dialogizuje autor své výsledky se srovnatelnými soubory světového písemnictví. Komparace je ztížena přidruženými operacemi a různým skóre hodnocení. Sestavy ale vesměs konstatují pooperační zlepšení jak v subjektivní složce tak objektivní klinice. Na základě výsledků **autor uzavírá, že transplantace chondrocytů na nosiči esteru hyaluronové kyseliny je bezpečná a účinná metoda k ošetření hlubokých chondrálních defektů kolenního kloubu.**

III. Dokumentace

Kapitola představuje souhrn nejcharakterističtějších MR vyšetření včetně komentářů, foto peroperačních a kontrolních pooperačních nálezů, kompletizaci a citaci systémů použitých ke klinickému hodnocení soubou. Volně je přiřazen exkurs o vývoji dotykového čidla pro měření tuhosti nově tvořené chrupavky.

2. Celkové hodnocení

Přednosti a nedostatky disertační práce

Jako cíl práce je zjištění prvních výsledků ošetření hlubokých defektů kloubní chrupavky kolena transplantací autologních chondrocytů fixovaných na nosiči z esteru kyseliny hyaluronové. Metoda se ve světě rozvíjí jako alternativa ošetřování chrupavčitých defektů depozicí chondrocytů pod štěp transplantovaného periostu, která je bohužel zatížena vysokou invazivitou a rizikem významných komplikací. Jedná se o aktuální téma v reakci na narůstající incidenci vážných poškození chrupavky kolena. Cíle bylo dosaženo zdařilým způsobem. Dovolím si drobné připomínky.

- v úvodní kapitole o problematice poškození chrupavky obecně jsou vyslovována tvrzení autorit bez citace zdroje. Jejich absence je citelná zejména u klíčových témat zpracovávané problematiky-např. kontraversní vztah k fibrinovému lepidlu /str. 41/ .

- u nosných kloubů jako je koleno by mohlo být užitečné sledovat také hmotnost pacientů /BMI/, pohlaví a sportovní aktivity v předchorobí. Objevení nějakého typu závislosti léčebného výsledku /tím vlastně reparability chrupavčité lese obecně/ na některém z těchto činitelů by mohlo pomoci indikační korektnosti k operaci. Osobně se domnívám, že obézní nesportující tzv. televizní divačky, jejichž jedinou pohybovou aktivitou je cesta do supermarketu a u zpět, budou při hodnocení objektivními metodami vykazovat méně příznivé efekty léčby.

- kloubní chrupavka je elastickou tkání přenášející zátěžové statické a kinematické vektory přes koleno na bérce. Nejméně je ohrožována škodami za předpokladu, že je minimalizován měrný tlak, t.j. zátěž na jednotku plochy. V tom případě by účinnost metody ošetření měla být nejvyšší především u čerstvě posttraumatických stavů s ideální osou, bez nestability a s první intervencí v místě lese. Publikovaný soubor je z tohoto pohledu ne zcela ideálně konsistentní.

Klady:

1. Vysoce aktuální téma, vybraná a hodnocená metodologie ošetřování chrupavkových škod je filosoficky zatím nejbližší reparabilitě poškození chrupavky v rámci fylogenetických dispozic člověka.
2. V obrazové části je použit výlučně vlastní materiál, nikoli kopie cizích prací a učebnic. Reprodukce jsou dobře čitelné i při menších rozměrech, popisy jsou vyvážené extensivní k plné informovanosti.
3. Mimořádná grafická úroveň práce
4. Zvolená klasifikační a hodnotící kritéria jsou v konkordanci s up to date usem.
5. Oceňuji vlastní autorův přínos k kooperativnímu hodnocení zavedením měření jedné ze základních charakteristik zdravé a plně nosné chrupavky. Vývoj dotykového měřidla tuhosti chrupavky a jeho uplatnění v hodnocení kooperativních výsledků je originální.

Nedostatky:

1. Malý počet pacientů a homogenita souboru. Nejedná se o nedostatek absolutní. I ostatní metodologicky srovnatelné soubory pracují se sestavami v řádu 1 a sledování je několikaměsíční.
2. Drobné výtky a připomínky uvedené výše hodnotu práce určitě neohrožují.

3. Doporučení

Zdařilá práce

MUDr. Aleše Podškubky obohacuje aktuální diskusi o možnostech a směrech v souvislosti s léčbou prearthróz kolena. Jde o úsilí, jehož metodologické vedení by mělo být doménou velkých klinik. Z těchto důvodů je předložená práce velice vítaným **přínosem ortopedické literatury.**

Dizertační práce splnila sledovaný cíl.

Na základě výše uvedeného

doporučuji přijat
práci k obhajobě v předložené formě

a na základě par 47 Zákona o vysokých školách č 111/98 Sb.
předkládám Vědecké radě návrh, aby

MUDr. Aleš Podškubka
byl doporučen k udělení akademického titulu doktor ve zkratce
Ph.D.

V Ostravě dne 22.5. 2006