

ORTOPEDICKÁ KLINIKA
FAKULTNÍ NEMOCNICE A LÉKAŘSKÉ FAKULTY
500 05 HRADEC KRÁLOVÉ



DEPARTMENT OF ORTHOPAEDIC SURGERY
UNIVERSITY HOSPITAL
500 05 HRADEC KRÁLOVÉ

doc. MUDr. KAREL KARPAŠ, CSc.
předseda ortopedické kliniky

ASSOCIATE PROFESSOR OF ORTHOPAEDIC SURGERY
HEAD DEPT. OF ORTHOPAEDIC SURGERY

Číslo jednací:

V Hradci Králové:

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Plzni
Husova 3
306 05 Plzeň

Oponentský posudek na disertační práci pana MUDr. Aleše Podškubky s názvem: „Ošetření hlubokých defektů kloubní chrupavky transplantací autologních chondrocytů.“

Předložená disertační práce pana MUDr. Aleše Podškubky s názvem Ošetření hlubokých defektů kloubní chrupavky transplantací autologních chondrocytů má celkem 124 stran, včetně obrázků, grafů a literárních odkazů.

Obecná část práce je sepsána celkem na 44 stránkách včetně samostatně uvedené literatury. Po úvodu, kde autor vysvětluje základní myšlenky, následuje kapitola, která se věnuje funkci a struktuře kloubní chrupavky. Je podrobně uvedena charakteristika buněčné i mezibuněčné složky hyalinní chrupavky. Další kapitola se věnuje poranění hyalinní chrupavky a její reparaci, upozorňuje na význam vlivu růstových faktorů a kostních morfogenetických proteinů (BMPs). Přesná incidence poranění kloubní chrupavky se určuje velmi obtížně a její procento u různých autorů je značně rozdílné. Ke klasifikaci lézí kloubní chrupavky slouží různé stupnice, nejčastěji je však používána modifikace podle Outerbridge, která dělí poškození do 4 skupin. Autor věnuje pozornost i probrání anamnézy a klinického vyšetření. V diagnostice lézí kloubní chrupavky má klasické rtg vyšetření pouze malý význam. Významnější pro přesnou detekci morfologických defektů v kloubní chrupavce se jeví vyšetření magnetickou rezonancí. Rozvoj nových metod užívaných v oblasti magnetické rezonance je velkým příslibem využití této neinvazivní metody pro podrobné studium struktury chrupavky. Důležitou roli v makroskopickém hodnocení stavu chrupavky tvoří artroskopie. Jednoduchý standardní systém pro artroskopické hodnocení a poškození a reparace kloubní chrupavky vytvořila ICRS (International Cartilage Repair Society). Velká pozornost je věnována histologickému hodnocení reparace kloubní chrupavky, je zdůrazňována úzká kooperace mezi histologem a ortopedem, jsou zmíněny i problémy odběru histologických vzorků. V další kapitole autor shrnuje možnosti konzervativní léčby s upozorněním na využívání derivátů kyseliny hyaluronové.

ORTOPEDICKÁ KLINIKA
FAKULTNÍ NEMOCNICE
500 05 HRADEC KRÁLOVÉ
ČESKÁ REPUBLIKA

DEPARTMENT OF ORTHOPAEDIC SURGERY
UNIVERSITY HOSPITAL
500 05 HRADEC KRÁLOVÉ
Czech Republic

TEL.: 00420 / 49 / 583 3544, 583 3566, 551 46 70
FAX: 00420 / 49 / 583 2007

Možnosti operační léčby autor uvádí v kapitole 12 a věnuje se a hodnotí postupně laváž, která dokáže zajistit dočasnou úlevu, ale není schopná ovlivnit reparaci chrupavky. Užití laseru zatím nepřináší žádný pozitivní efekt, naopak může zvýšit riziko komplikací. Rovněž tak radiofrekvenční energie může působit negativně na okolní struktury. Po klasických operačních procedurách, jako jsou např. návrtvy, dochází k vyplnění kloubního defektu vazivem a vazivovou chrupavkou. Transplantace osteochondrálních autologních štěpů se ukázala být efektivní technikou pro ošetření středních defektů velikosti 2-4 cm². Transplantace osteochondrálních alogenních štěpů jsou užívány po některých těžkých traumatech nebo nádorech postihujících kloub. Doba částečné přestavby závisí na velikosti štěpu, dobré výsledky v časných stádiích jsou pozorovány přibližně v 70%, postupujícím časem však klesají. Velkou pozornost věnuje autor shrnutí znalostí o transplantaci autologních chondrocytů. Uvádí experimentální výsledky různých autorů, indikace a kontraindikace tohoto typu výkonu, podrobně se věnuje operační technice. Uvádí i možné peroperační problémy a způsoby jejich řešení, a to při použití jak periostálních štěpů, tak transplantaci autologních chondrocytů. Zvláště uvádí komplikace spojené s použitím periostálního štěpu jako je přerůst nebo hypertrofie tohoto štěpu nebo přetížení tohoto štěpu v době přestavby. Samostatnou kapitolu věnuje rehabilitaci, zvláště po transplantaci autologních chondrocytů. V kapitole 13 autor podrobně uvádí přehled možných metod, které mohou pozitivně ovlivnit přenos a vhojení chondrocytů. Jedná se hlavně o výzkum zaměřený na hledání různých biologických materiálů, užívaných jako nosiče pro transplantované buňky, vliv růstových faktorů. Zvýšená pozornost se nyní věnuje mezenchymálním kmenovým buňkám. Jejich význam pro klinické použití je zatím malý, ale výzkum v této oblasti se zdá být velmi slibný. Poslední část si všímá synteticky vyráběných materiálů se zaměřením na použití chitosanu event. kombinaci s keramickými materiály z hydroxyapatitu nebo trikalciumfosfátu. V současné době probíhá jejich experimentální ověřování na zvířatech. Literatura k této části obsahuje celkem 46 citací, zahrnující recentní práce s touto tematikou.

Druhá část kandidátské práce nazvaná Vlastní práce je ve skutečnosti tvořena samostatnými 3 pracemi. První kapitola je zpracována autorem, další kapitolu týkající se hodnocení MRI obrazu zpracoval pan doc. Šprindrich a třetí část, týkající se konstrukce přístroje na měření kvality chrupavky sepsali autoři z ČVUT. Po stránce formální jsou tyto práce také samostatně koncipované, mají vlastní strukturu, obrazovou dokumentaci i souhrn literatury.

Vlastní práce autora začíná úvodem, ve kterém částečně opakuje fakta uvedená již v části teoretické. Jako cíl si stanovil zhodnocení funkčních výsledků, možnosti a zhodnocení vyšetření MRI a sledování hojení defektů u pacientů, kteří se v rámci klinické studie podrobili ošetření chondrálních defektů za užití Hyalograftu C. Indikací k tomuto zákroku byl pouhazový ohraničený defekt chrupavky III a IV stupně větší než 2 cm². Kontraindikací tvořila výraznější osteoartróza. Od listopadu 2003 do února 2005 bylo odoperováno celkem 11 pacientů ve věku 15 – 50 let. Výsledky mohly být zhodnoceny pouze u 8 pacientů (7 mužů, 1 žena) s dobou sledování více než 6 měsíců.

U 6 pacientů byla etiologie defektu jednoznačně pouhazová, v anamnéze měli větší úraz a průměrná doba obtíží před operací byla 4,3 měsíce. U 2 pacientů byly zjištěny degenerativní změny a průměrná doba obtíží byla 4,5 roku. Průměrná velikost defektů při ošetření byla 3,9 cm² (2 – 6 cm²), největší ošetřený defekt měl 6 cm². Všechny ošetřené defekty byly lokalizovány na kondylech femuru, 6x na mediálním (MKF) a 2x na laterálním (LKF).

Dále autor popisuje metodiku odběru chondrocytů, jejich kultivaci i techniku implantace. Uvádí i základní pokyny k pooperační rehabilitaci.

Hodnocení bylo provedeno před operací a průměrně 10 měsíců po operaci. Bylo užito IKDC subjektivní skóre, dotazník KOOS, a skóre dle Lysholma.

MR vyšetření bylo provedeno před operací a kontroly následovaly po 6 měsících od operace.

Kontrolní ASK plánována 9 – 12 měsíců po operaci a zahrnovala hodnocení makroskopické pomoci ICRS testu vizuálního skóre a mechanické vlastnosti chrupavky. K hodnocení tuhosti chrupavky užívali dotykové měřidlo vyvinuté na ČVUT.

Při kontrolní ASK byly odebrány vzorky k histologickému, histochemickému a imunohistochemickému vyšetření.

Výsledky. Autor zjistil signifikantní zlepšení ve všech ukazatelích dříve uvedených testů. Hodnocení kvality života je poměrně jednoduché (4 otázky), ale i tam došlo ke zlepšení.

MR vyšetření dobře koreluje s ASK nálezy, cenné je sledování stupně kostního edému.

Makroskopické hodnocení (ICRS) bylo hodnoceno u 6 pacientů jako téměř normální. Nedošlo ani v jednom případě k celkovému selhání štěpu. Hodnocení tuhosti novotvořené tkáně bylo provedeno pouze u 3 pacientů. Nově vytvořená tkáň byla různě buněčná a vykazovala známky chrupavkových buněk a náznaky zonální diferenciaci, zřetelné sloupce však nebyly zjištěny. Část věnovaná diskusi je bohatá s uvedením řady recentních názorů.

Závěr. Jedná se o převážně přehledovou práci zpracovanou na velmi dobré úrovni. Práce podrobně uvádí základy biologie chrupavky, hodnocení poškození a reparace kloubní chrupavky, přehled terapeutických možností i charakteru biomateriálů užívaných pro rekonstrukci chrupavky. Práce nemá vlastní experimentální část. Počet zkoumaných pacientů je poměrně malý. Kladem je, že práce vznikla v souvislosti s řešením grantu IGA MZ ČR č. ND/7375-3. Práce je psána dobrou češtinou s minimálním počtem chyb a tyto se týkají hlavně interpunkce v úvodních kapitolách. Obrazová dokumentace je na dobré úrovni, dochází ovšem k jejímu opakování v různých částech práce (např. shodná strana 73 a 104, 68 a 112 obr. 2 a 27, 74 a 113). Dokumentace vyšetření MR je uvedena na str. 81-97, byla však kompletně provedena a zhodnocena panem doc. Šprindrichem. Rovněž tak třetí část práce je zpracována autory ze strojní fakulty ČVUT. Spojení prací 3 různých autorů v disertační práci je poněkud neobvyklé, na druhou stranu je dokladem interdisciplinárního řešení.

K autorovi mám následující otázky:

- 1) Zda v pooperačním průběhu byla užívána léčiva ovlivňující metabolismus chrupavky, lokálně nebo celkově?
- 2) Jaký je názor autora na užití růstových faktorů a zda má vlastní klinické nebo experimentální zkušenosti.

Na základě výše uvedeného hodnocení doporučuji tuto práci přijmout jako práci disertační k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby udělení akademického titulu doktor ve zkratce Ph.D. dle §47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

V Hradci Králové 9. 6. 2006

Doc. MUDr. Karel Kárpaš, CSc.