

Oponentní posudek

na disertační práci p. MUDr. Pavla Drlíka:

Aplikace rázových vln na destrukci biomateriálů u IPP

Disertační práce je vypracována v rozsahu 104 stran autorského textu, obrázků, grafů, tabulek a referencí.

Disertant v úvodu práce (v **1. kapitole**) uvádí prvotní poznatky INDURATIO PENIS PLASTICA (dále IPP) popsané již v 16. století, týkající se mikrovaskulárního poranění a vzniku jizevnatého fibrotického plátu (plaku) s fragmenty Ca-solí, lokalizovaného v podkoží penisu. Jde o nemoc, jejíž příčiny nebyly dosud v plném rozsahu popsány a relevantní epidemiologická data jsou omezená. V první kapitole disertant podává klinické pohledy na IPP z hlediska prevalence IPP a etiologie. Na základě svých bohatých klinických zkušeností analyzuje hlavní rizikové faktory, které ovlivňují rozvoj IPP. Disertant uvádí četné klinické příznaky IPP a naznačuje přímou souvislost mezi velikostí úhlu deviace podélné osy penisu (tj. angulací penisu) a tuhostí fibrotického plátu (plaku).

Ve **2. kapitole** disertace rekapituluje současné možnosti terapie IPP a přiklání se k aplikování konzervativní léčby. Strategii léčení IPP vidí nejenom v systematickém narušení kompatibility houževnaté fibrózní tkáně, ale i v cílené apoptóze fibroblastů. Přiklání se k redukování pojivové fibrózní kolagenní tkáně plátů (plaků) aplikacemi inhibitorů 5-fosfodiastázy, které redukují (oslabují) kolagen I. typu (obalující jádra plátů) a přispívají k aktivaci mikro/makrofágů. Tímto přístupem se zvyšuje efektivita dynamických rázů a dochází k neinvazivním regulacím nežádoucí tuhosti plátů (plaků). Vzhledem k tomu, že vznik zánětlivých reakcí v některých částech plátů (plaků) je v relaci se vznikem makrofágů, je jejich absorpční aktivita v jizevnatém plátu nezastupitelná.

Ve **3. kapitole** autor formuloval cíle dizertace, a to na působení rázových vln na jizevnatý plát IPP, na realizace a vyhodnocení experimentálního výzkumu na modelech vytvořených z cementových směsí o různých materiálových parametrech a na objasnění deformačních procesů u 2D a 3D modelů, které popisují deformaci během erekce. V disertaci je začleněno hodnocení jednotlivých ukazatelů nemoci, tj. velikosti plátů, angulace penisu při erekci a mezinárodní dotazník erektilních funkcí IEEF – 8, věk pacientů před a po léčbě.

Cílem presentované disertační práce (viz **4. kapitola** disertace) je studie působení rázových vln na jizevnatý plát u IPP na základě publikovaných poznatků a úvah obecného charakteru a na základě výsledků aplikovaných na souboru léčených svých pacientů. Součástí je i realizace a vyhodnocení experimentálního výzkumu na modelech vytvořených z cementových směsí o různých materiálových parametrech. V rámci plného objasnění deformačních procesů zahrnuje práce též vytvoření 2D a 3D modelů, které popisují deformaci během erekce a zároveň působení tahových a tlakových sil ve studovaném objektu. Nedílnou částí práce je hodnocení jednotlivých významných ukazatelů, jako jsou velikosti plátů, deviace (angulace) podélné osy penisu při erekci. Dokumentačně se autor disertace zaměřil na dokladování mezinárodního dotazníku, týkajícího se erektilních funkcí IEEF - 8 a zahrnujícího věk pacientů a dobu léčení.

4. kapitola je první hlavní nosnou částí disertace, nazvané: Analytická a experimentální část. Autor ukazuje, že konzervativní léčba IPP zhoršuje kvalitu života pacientů. Uvádí možnosti vzniku pooperačních komplikací a v neposlední řadě i nechuť pacientů

podstoupit chirurgickému výkonu. Proto se orientoval na léčbu a studium semikonzervativní metody léčby *pomocí rázových vln*, a to v oblasti fibrózního plátu uloženého na dorzu penisu. Po absolvování stáže na univerzitní klinice v Mnichově realizoval aplikace rázových vln u prvních pacientů IPP, kteří s léčbou souhlasili. *Průměrná dorzální angulace před zahájením léčby byla 60 stupňů*. Rázové vlny byly iniciovány v elektrohydraulickém litotryptoru MEDILIT 7 (český výrobce MEDIPO Brno). U všech léčených pacientů došlo ke zmenšení velikosti plátu a během sledování nedošlo ke zhoršení výsledného efektu. Pouze u jednoho z řady pacientů, ani při opakované aplikaci, nebyl dosažen předpokládaný léčebný účinek.

V **5. kapitole** se disertant numerického modelování deformace penisu při IPP zaměřil na využití MKP, a to ve 2D a ve 3D. Klasická matematická analýza aplikováním nelineárních parciálních rovnic byla vyloučena z důvodů nutného dosažení bifurgačních bodů, které pro následné vyšší matematické analýzy mají velmi těžko definované (prakticky nedosažitelné) potřebné vstupní parametry, jak je tomu na příklad u jiných biologických (také i společenských) procesů, vzhledem k neurčitosti jejich dosažení. Disertant nejprve řešil ve 2D model penisu v klidovém stavu a poté ve ztopořeném stavu, bez plátu (plaku) a následně bylo modelováno přetvoření penisu s rigidním plátem o definované velikosti, opět v klidové fázi a ve fázi erekce. Analýzy 2D modelu *mají zjednodušenou formu prvotního potvrzení předem očekávaného výsledku*. Objektivní a precizní obraz podávají 3D studie. Funkce erekce je ve 3D modelována pomocí objemových přetvoření tkáně corpora cavernosa, v nichž se iniciuje zatížení prostřednictvím počátečních poměrných přetvoření (rozpínání). Numerická simulace byla provedena pomocí komerčního programu Atena. 3D simulace dokumentují vliv plátů, které při erekci narušují fyziologicky přirozenou deformaci penisu. Nutné zdůraznit, že se zde jedná o originální a vědecky průkaznou práci, jak přítomnost plátů ovlivňuje přetvoření penisu (ve tkáni tunika albigune) a naopak, jak velikost deviace podélné osy penisu je ovlivněna tuhostí a velikostí/polohou plátů (a také i stupněm prokrvení penisu při erekci). Autor disertace prokázal, že úhlová deviace penisu vytváří konkávní oblouk jeho střednice na straně plátu.

V **6. kapitole** se disertant zaměřil na histologické zpracování a zhodnocení jizevnatého plátu. Histologické zpracování biologických plátů (plaků) patří mezi klíčové aktivity, umožňující nejenom verifikovat stupeň intenzity tvorby fibroblastů a jejich distribuci v ranné fázi modelace tkáně, ale také distribuce fraktátů Ca-solí, nebo preosifikační fázi tvorby osteoidu atp. Pro histologické analýzy autor disertace zvolil excidovaný jizevnatý plát extraovaný z levého kavernózního tělesa pacienta. Histologická vyšetření tkáně plátu a jejich diagnostika byly provedeny akreditovanou metodou dle SOP-PAT-10 – cz v laboratoři Ústavu patologie 1. LF UK Praha Prof. MUDr. C. Povýšilem, DrSc. Část verifikovaného materiálu byla tvořena jizevnatou vazivovou tkání s *okrsky počáteční metaplastické osifikace*.

V **7. kapitole** autor disertace sledoval metodu přesného zaměření fibrotického (jizevnatého) plátu u IPP. V disertaci popisuje dva možné způsoby zaměření: úprava stávajícího zařízení - *zaměřování rázových vln do objektu pomocí RTG* ve dvou rovinách (převzato z učebnice Urologie) a návrhu uchycení penisu a jeho zaměření pomocí laserového ukazovátka. Tyto návrhy jsou zatím *ve fázi schémat předběžných studií* a vyžadují větší propracování. Jsou nesporně předmětem dalších prací větších kolektivů.

V **8. kapitole** se disertant zaměřil na experimentální aplikace rázových vln zatěžující cementové pláty uložené v modelu penisu, a to z hlediska – hodnocení mikroskopických a makroskopických trhlin. Cílem bylo verifikovat přesnosti kontaktu čela rázové vlny s povrchem plátu a zjištění úspěšnosti narušení kompatibility. Z experimentálních analýz destrukcí plátů je z disertace patrné, že dochází nejenom

k hrubé fragmentaci, ale také ke vzniku makrotrhlinek a mikrotrhlinek. V této souvislosti si je nutné uvědomit, že se jedná o materiál křehký, zatímco fibrózní pojivový biomateriál je velmi houževnatý. Proto lze očekávat, že fibrózní materiál bez anorganických komponent bude vyžadovat větší počet destrukčních dynamických rázů než fibrózní materiál s anorganickým jádrem.

V **9. kapitole** se disertant zaměřil na vlivy teplot na cementové pláty při jejich zatěžování rázovými vlnami. Tyto experimentální verifikace (u nebiologických materiálů) *přispívají k počátkům poznání* regulací zánětlivých reparačních procesů (reakcí) v pojivových tkáních v podmínkách „in vivo“. Probíhající reakce (za určitých fyziologických teplotách) podporují činnost makrofágů, které aktivují lýzu a absorpci jizevnatého plátu. Jde o *velmi přínosný vědecký postřeh* v presentované disertaci, který může výrazně ovlivnit (v blízké budoucnosti) regulace tuhosti v plátech a následně minimalizovat velikosti nežádoucí deviací střednice penisu při erekci.

V **10. kapitole** se autor disertace zaměřil na neinvazivní experimentální verifikace biomechanických vlastností fibrotických plátů u IPP „in vivo“. U vybraných pacientů byly pomocí ultrazvuku měřeny dynamické moduly pružnosti plátů před dynamickým zatížením a po ukončení zákroku. Velikosti modulů pružnosti před zákrokem se u tří z nich pohybují v intervalu 1,0 až 3,3 GPa a po zákroku v intervalu 0,4 až 3 GPa. Tyto velikosti modulů pružnosti lze zatím uvažovat jako orientační, protože *stačí při měření na příklad chyba 1,0 mm u vzdálenosti hrotů sond, aby byla zaznamenána nepřesná hodnota modulu pružnosti*. Pro hrubé srovnání uvádím, že např. chrupavka (tvořená kolagenem 3. typu) má statický modul pružnosti cca 12 MPa a dynamický modul pružnosti cca 14-15 MPa. Kortikální kost má statický modul pružnosti cca 18 GPa, trabekulární kost 3,5 až 12 GPa. Domnívám se, že reálné moduly pružnosti, resp. dynamické moduly pružnosti plátů v počátečních stádiích jeho osifikace (s převládajícím kolagením obalem) jsou nižší.

Některé připomínky k disertační práci:

- (1) V textu disertace *není na mnoha místech* označených „O“ nebo („O“, „O“, „O“, „O“, „O“) uvedeno číslo korespondujícího obrázku (na příklad: v subkapitole 5.2.3., 1.odst., 1.ř. cituji: „...umístění plaků...je ukázáno na O...“, v subkapitole 5.2.4., 1. a zejména 2. odstavec, 4. ř. cituji: „...na obrázcích (O,O,O,O,O)...“, na str.69, uprostřed cituji: „...na O jsou znázorněny...“ **atd, atp..**
- (2) V odstavci 5.2.1. se zbytečně opakují dvě významově identické vlastnosti plátů, cituji: „...Tvorba tuhých a rigidních plátů...“
- (3) Pod převzatým Obr.3 (z jiného zdroje) je uveden text: *Účinek rázové vlny, fragmentace vlivem eroze a tříštění. Dotaz:* Může i v plátech, v *souhlase s obrázkem 3*, docházet k erozi/erozím *anorganických kalciových komponent u vznikajících Ca-jader nebo později větších Ca-destiček?* Poznámka: opouzdření povrchů některých materiálů/implantátů kolagenem I. typu (pokud nedojde k rozsáhlým zánětlivým procesům) bývá pokládáno za pozitivní projev ochrany tkání před cizorodým tělesem. U plátů jsou z histologického Ca-okrsky také obaleny kompatibilním kolagenem.
- (4) Na str. 92 **finální disertace** je uvedeno zvýrazněné upozornění, cituji: „.... Chyba! Nenalezen zdroj odkazů...“.

Předložená dizertační práce p. MUDr. Pavla DRLÍKA vychází z bohatých klinických zkušeností disertanta. Je vědecky a odborně-společensky přínosná.

Doporučuji, aby p. MUDr. Pavlovi Drlíkovi byl po úspěšné obhajobě této disertační práce udělen titul PhD.

Prof. Ing. Miroslav PETRTÝL, DrSc.,
Čestný člen České lékařské společnosti J.E. Purkyně,
Nositel dvou Zlatých medailí SPT České lékařské společnosti J.E. Purkyně
V Praze dne 03. června 2021