Kraków 3.11.2014

Recenzja rozprawy doktorskiej pt.: „Wpływ dwupłatkowej zastawki aortalnej na rozkład ciśnienia w aorcie wstępującej- model eksperymentalny".

Promotor: Prof. nadzw. dr hab. med. Mariusz Kuśmierczyk

lekarza Andrzeja Juraszka z Kliniki Kardiochirurgii i Transplantologii Instytutu Kardiologii w Warszawie

Dwupłatkowa zastawka aortalna to częsta wada wrodzona serca o niedokładnie wyjaśnionej patogenezie. Uważa się, że ta forma zastawki aortalnej jest związana z występowaniem tętniaków aorty wstępującej. Teoria hemodynamiczna ich powstawania odnosi się do obserwacji, że zaburzony przepływ krwi przez aortę wstępującą może powodować wzrost sił hemodynamicznych działających na jej ścianę a w konsekwencji jej osłabienie i poszerzenie. Występować może szybki przepływ krwi w kształcie strumienia, powodując uzyskanie wysokich prędkości przepływu krwi w pobliżu ściany aorty wstępującej. Natomiast druga teoria zwraca uwagę na osłabienie wewnętrznej struktury tkanki łącznej, między innymi poprzez znaczną obecność metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej. Wskazuje się również na rolę czynników genetycznych, przykładowo mutację genu NOTCH2. Najnowsze obserwacje sugerują, że zmiany zachodzące w obrębie ściany aorty spowodowane są jednak przede wszystkim zaburzeniami hemodynamicznymi.

Celem pracy Andrzeja Juraszka było zbadanie wpływu obecności dwupłatkowej zastawki w pozycji aortalnej na rozkład ciśnienia dynamicznego w aorcie wstępującej w modelu eksperymentalnym ex vivo opartym na sztucznej komorze serca oraz w przeprowadzonej dodatkowo symulacji numerycznej. Zaburzona hemodynamika w aorcie wstępującej może prowadzić do zwiększenia obciążenia ściany aorty a w konsekwencji do powstania tętniaka. Jestem zdania, że ta praca eksperymentalna

stanowi znaczny wkład w poznanie mechanizmów powstawania tętniaków aorty wstępującej u chorych z dwupłatkową zastawką aortalną.

Praca wykazuje układ typowy dla rozpraw doktorskich. Zawiera 105 stron oprawionego maszynopisu. Jest przejrzysta, napisana poprawnym językiem, podzielona na 9 prawidłowo rozplanowanych rozdziałów. Obejmuje 37 rycin oraz 12 tabel o przejrzystej szacie graficznej. Literatura, w większości angielskojęzyczna to 131 pozycji, starannie dobranych oraz aktualnych.

Wstęp pracy pozwala zapoznać się z anatomią, patofizjologią oraz chirurgicznymi metodami leczenia dwupłatkowej zastawki aortalnej oraz tętniaków aorty. Poruszono tematykę epidemiologii oraz diagnostyki, przedstawiono rys historyczny. Opisany jest także aktualny stan wiedzy na temat powstawania tętniaków aorty wstępującej u pacjentów z dwupłatkową zastawką aortalną. Całość została wzbogacona o adekwatne zdjęcia i ryciny. Przeprowadzona analiza aktualnego stanu wiedzy uzasadnia trafność zaplanowanego przez Andrzeja Juraszka dwuetapowego badania eksperymentalnego.

Celem pracy było zbadanie wpływu obecności dwupłatkowej zastawki w pozycji aortalnej na rozkład ciśnienia dynamicznego w aorcie wstępującej w modelu eksperymentalnym ex vivo oraz w przeprowadzonej symulacji numerycznej z zastosowaniem metody elementów skończonych przy pomocy programu ANSYS™. Zaplanowano także porównanie wyników otrzymanych w powyższych, równorzędnych modelach badawczych.

Zbudowano dwa modele badawcze. Pierwszy model oparty był o układ krążenia napędzany sztuczną komorą serca. Pobrano preparaty aorty piersiowej obejmujące odcinek od opuszki aorty do środkowej części aorty zstępującej z dorosłych świń domowych. Stworzono modele dwóch typów dwupłatkowej zastawki aortalnej. W grupie pierwszej imitację zastawki dwupłatkowej osiągnięto poprzez zszycie szwami pojedynczymi lewego oraz prawego płatka wieńcowego zastawki (n = 6) a w grupie drugiej poprzez zszycie płatków lewowieńcowego oraz niewieńcowego (n = 6). Dwa cewniki służące do pomiaru ciśnienia zostały umieszczone na wklęsłości oraz wypukłości aorty wstępującej. Preparaty podłączono do sztucznego układu krążenia napędzanego komorą pneumatyczną. Po osiągnięciu zadowalających parametrów krążenia wykonano pomiary ciśnienia na wklęsłości oraz wypukłości aorty wstępującej. Następnie w 11 przypadkach usunięto szwy łączące płatki zastawki oraz dokonano pomiarów dla otrzymanych w ten sposób zastawek trójpłatkowych.

Następnie stworzono model numeryczny przepływu krwi w aorcie wstępującej uwzględniający geometrię trójpłatkową oraz dwa, wcześniej opisane rodzaje zastawki dwupłatkowej z zastosowaniem metody elementów skończonych przy pomocy kodów programu ANSYS™. Model geometryczny uwzględniał kształt ludzkiej drogi odpływu lewej komory, zastawki aortalnej oraz aorty wstępującej i łuku aorty na podstawie dostępnych w ośrodku obrazów rezonansu magnetycznego. Powierzchnia otwarcia zastawki dwupłatkowej została zamodelowana jako elipsa o długości osi głównej 12 mm i 10 mm osi małej w oparciu o dostępne badania echokardiograficzne . Aorta wstępująca została zamodelowana jako wygięta oraz zwężająca się rura o zmiennym przekroju i największej wartości średnicy około 21 mm. Krew przyjęto jako ciecz newtonowską. W modelu tym wyznaczono całkowity rozkład ciśnienia działającego na ścianę aorty.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu R 3.0.1 przy użyciu pakietów base i multcomp. Dla każdego z rejestrowanych parametrów przeprowadzono obliczenia statystyczne – średnia, odchylenie standardowe, wartość minimalna, maksymalna, mediana oraz I i III kwartyl – w zależności od typu zastawki. Wyniki zostały przedstawione również w formie rycin i tabel w przystępny oraz przejrzysty sposób. Porównania poziomu badanych parametrów w grupach wyznaczonych przez rodzaj zastawki użyto metody analizy wariancji i testu porównań wielokrotnych Tukeya. Normalność rozkładu badanych parametrów testowano przy pomocy testu Shapiro-Wilka. W przypadku stwierdzenia istotnych odchyleń od normalności wyniki potwierdzano przy pomocy testów Kruskala-Wallisa i Manna-Whitneya. Zastosowane metody zostały dobrane właściwie oraz gwarantują rzetelność dokonanych analiz.

Po przeprowadzeniu należytej analizy danych Doktorant wykazał, że dwupłatkowa zastawka aortalna w porównaniu z zastawką trójpłatkową powoduje występowanie istotnej różnicy ciśnień w analizowanych miejscach w obrębie aorty wstępującej. Zjawiska tego nie zaobserwowano w przypadku zastawki trójpłatkowej. Konkretnie uzyskano następujący wynik w modelu ex-vivo: różnica maksymalnych wartości ciśnień między lokalizacjami na wypukłości i wklęsłości aorty wynosiła 8,0 ± 3,0 mmHg dla zastawki dwupłatkowej oraz 0,9 ± 0,9 mmHg dla zastawki trójpłatkowej ($p < 0{,}001$). Porównywane wyniki osiągnięto w symulacji komputerowej. Za właściwy należy zatem uznać wniosek, że zarejestrowane zaburzenia hemodynamiczne mogą w istotny sposób przyśpieszyć proces degradacji aorty, zwłaszcza u pacjentów z chorobą ściany aorty.

Dyskusja została poprowadzona skrupulatnie i konsekwentnie. Autor w tym rozdziale we właściwy sposób porównał wyniki własnej pracy eksperymentalnej z wynikami i wnioskami innych publikacji, głównie zagranicznych grup badawczych. Znajdziemy tutaj także odpowiedni komentarz dotyczący różnych teorii związanych z dwupłatkową zastawką aortalną.

Recenzowana praca przedstawia rozbudowane i wnikliwie przeprowadzone badanie eksperymentalne, dotyczące bardzo aktualnego tematu powstawania tętniaków u pacjentów z dwupłatkową zastawką aortalną. Nie bez znaczenia pozostaje fakt, że wyniki pracy zostały opublikowane w prestiżowym *European Journal Cardio-Thoracic Surgery*. Analizowana tematyka jest często poruszana na międzynarodowych zjazdach kardiochirurgicznych.

W podsumowaniu stwierdzam z przekonaniem, że praca Andrzeja Juraszka pod wszystkimi względami odpowiada wymogom stawianym na stopień doktora nauk medycznych zgodnie z Ustawą o Tytułach i Stopniach Naukowych. Wyniki tej eksperymentalnej pracy, wspierające teorie hemodynamiczną postawania tętniaków u pacjentów z dwupłatkową zastawką aortalną mają konkretne następstwa kliniczne dotyczące procesu obserwacji oraz leczenia chorych z tą wadą serca. Zwracam się do Wysokiej Rady Instytutu Kardiologii w Warszawie o dopuszczenie lek. Andrzeja Juraszka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie zwracam się również o nadanie wyróżnienia omawianej pracy doktorskiej.

Dr hab. med. Bogusław Kapelak

Kapelak