

Politechnika Gdańska
Wydział Mechaniczny
Katedra Inżynierii Materiałowej i Spajania

Rozprawa doktorska

**WPLYW ZMIANY PARAMETRÓW GEOMETRYCZNYCH
NA WYDAJNOŚĆ I EFEKTYWNOŚĆ PROTEZY ZASTAWKI
AORTALNEJ HUMAN AORTIC BIOPROSTHESIS**

mgr inż. Kinga Dawidowska

Promotor: dr hab. inż. Marek Szkodo

dr hab. n. med. Piotr Siondalski

Promotor pomocniczy: dr inż. Leszek Wilczyński

Gdańsk 2021





Imię i nazwisko autora rozprawy: Kinga Dawidowska
Dyscyplina naukowa: Budowa i Eksploatacja Maszyn

ROZPRAWA DOKTORSKA

Tytuł rozprawy w języku polskim: Wpływ zmiany parametrów geometrycznych na wydajność i efektywność protezy zastawki aortalnej Human Aortic Bioprosthesis

Tytuł rozprawy w języku angielskim: Impact of geometric parameters change on the efficiency and effectiveness of the Human Aortic Bioprosthesis

Promotor	Drugi promotor
<i>podpis</i>	<i>podpis</i>
dr hab. inż. Marek Szkodo	dr hab. n. med. Piotr Siondalski
Promotor pomocniczy	Kopromotor
<i>podpis</i>	<i>podpis</i>
dr inż. Leszek Wilczyński	

Gdańsk, 2021







OŚWIADCZENIE

Autor rozprawy doktorskiej: Kinga Dawidowska

Ja, niżej podpisany(a), wyrażam ~~zgode/nie wyrażam zgody*~~ na bezpłatne korzystanie z mojej rozprawy doktorskiej zatytułowanej:

Wpływ zmiany parametrów geometrycznych na wydajność i efektywność protezy zastawki aortalnej Human Aortic Bioprosthesis do celów naukowych lub dydaktycznych.¹

Gdańsk, dnia
podpis doktoranta

Świadomy(a) odpowiedzialności karnej z tytułu naruszenia przepisów ustawy z dnia 4 lutego 1994 r. o prawie autorskim i prawach pokrewnych (Dz. U. z 2006 r., nr 90, poz. 631) i konsekwencji dyscyplinarnych określonych w ustawie Prawo o szkolnictwie wyższym (Dz. U. z 2012 r., poz. 572 z późn. zm.),² a także odpowiedzialności cywilno-prawnej oświadczam, że przedkładana rozprawa doktorska została napisana przeze mnie samodzielnie.

Oświadczam, że treść rozprawy opracowana została na podstawie wyników badań prowadzonych pod kierunkiem i w ścisłej współpracy z promotorem dr hab. inż. Markiem Szodo, drugim promotorem dr hab. n. med. Piotrem Siondalskim oraz promotorem pomocniczym dr inż. Leszkiem Wilczyńskim.

Niniejsza rozprawa doktorska nie była wcześniej podstawą żadnej innej urzędowej procedury związanej z nadaniem stopnia doktora.

Wszystkie informacje umieszczone w ww. rozprawie uzyskane ze źródeł pisanych i elektronicznych, zostały udokumentowane w wykazie literatury odpowiednimi odnośnikami zgodnie z art. 34 ustawy o prawie autorskim i prawach pokrewnych.

Potwierdzam zgodność niniejszej wersji pracy doktorskiej z załączoną wersją elektroniczną.

Gdańsk, dnia
podpis doktoranta

Ja, niżej podpisany(a), wyrażam ~~zgode/nie wyrażam zgody*~~ na umieszczenie ww. rozprawy doktorskiej w wersji elektronicznej w otwartym, cyfrowym repozytorium instytucjonalnym Politechniki Gdańskiej, Pomorskiej Bibliotece Cyfrowej oraz poddawania jej procesom weryfikacji i ochrony przed przywłaszczeniem jej autorstwa.

Gdańsk, dnia
podpis doktoranta

*) niepotrzebne skreśli

¹ Zarządzenie Rektora Politechniki Gdańskiej nr 34/2009 z 9 listopada 2009 r., załącznik nr 8 do instrukcji archiwalnej PG.

² Ustawa z dnia 27 lipca 2005 r. Prawo o szkolnictwie wyższym: Rozdział 7 Odpowiedzialność dyscyplinarna doktorantów, Art. 226.







OPIS ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Autor rozprawy doktorskiej: Kinga Dawidowska

Tytuł rozprawy doktorskiej w języku polskim: Wpływ zmiany parametrów geometrycznych na wydajność i efektywność protezy zastawki aortalnej Human Aortic Bioprosthesis

Tytuł rozprawy w języku angielskim: Impact of geometric parameters change on the efficiency and effectiveness of the human Aortic Bioprosthesis

Język rozprawy doktorskiej: polski

Promotor rozprawy doktorskiej: dr hab. inż. Marek Szkodo

Drugi promotor rozprawy doktorskiej: dr hab. n. med. Piotr Siondalski

Kopromotor rozprawy doktorskiej*: dr inż. Leszek Wilczyński

Data obrony:

Słowa kluczowe rozprawy doktorskiej w języku polski: bioproteza zastawki aortalnej, nanoceluloza bakteryjna, badania in vitro

Słowa kluczowe rozprawy doktorskiej w języku angielskim: aortic bioprosthesis, bacterial nanocellulose, in vitro tests

Streszczenie rozprawy w języku polskim: W pracy wykazano na podstawie rezultatów badań in vitro, że konstrukcja wykonana z nanocelulozy bakteryjnej, posiada wszelkie cechy protezy zastawki aortalnej możliwe do wykazania na drodze ww. badań oraz że określone cechy geometrii protezy wpływają na jej efektywność i funkcjonalność. W szczególności, w pracy przedstawiono wyniki badań in vitro trzech modeli konstrukcji protezy zastawki aortalnej, oznaczonych M2, M4' i M4. Badania in vitro przeprowadzono w Zespole Inżynierii Medycznej Centrum Techniki Okrętowej S.A. w Gdańsku na stanowisku obserwacyjno-pomiarowym umożliwiającym wytworzenie przepływu zapewniającego zasymulowanie warunków zbliżonych do tych występujących w naturalnym środowisku pracy ludzkiej zastawki aortalnej. Badaniom poddano protezy o różnych wymiarach determinowanych wielkością średnicy ludzkiej zastawki aortalnej. Każda proteza została uszyta z nanocelulozy bakteryjnej przez zespół kardiochirurgów z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Nanoceluloza bakteryjna jest materiałem polimerowym i została wytworzona drogą hodowli przez tlenowy szczep bakterii *Gluconacetobacter xylinus* E₂₅ w firmie Bowil Biotech. Wyposażenie stanowiska badawczego, na którym przeprowadzono testy in vitro umożliwiło zebranie danych pomiarowych niezbędnych do przeprowadzenia analizy efektywności i funkcjonalności każdego z badanych modeli. W wyniku tej analizy rozpoznano wpływ wprowadzonych zmian konstrukcyjnych na efektywność i funkcjonalność protezy zastawki aortalnej. Badania wykazały, że model M4 cechuje się największą efektywnością i nie wykazuje cech mogących wpłynąć na ograniczenie jego funkcjonalności jako protezy zastawki aortalnej. Generuje on największe pole otwarcia, a reakcja jego konstrukcji na zmiany przepływu jest najszybsza. Przeprowadzone badania umożliwiły wskazanie konstrukcji protezy zastawki, której cechy zwiększają efektywność oraz zapewniają funkcjonalność





w naturalnych warunkach pracy, a także potwierdzić słuszność tezy, że stosunek miar wysokości geometrycznej i funkcjonalnej płatką protezy zastawki aortalnej HAB wpływa na jej efektywność i funkcjonalność.

*) niepotrzebne skreślić.

Streszczenie rozprawy w języku angielskim: The study demonstrate, based on the results of in vitro tests, that the structure made of bacterial nanocellulose has all the features of an aortic valve prosthesis that can be demonstrated by the above-mentioned method. Especially the paper presents the results of in vitro study of three models of aortic valve prosthesis construction, labeled M2, M4' and M4. In vitro tests were carried out at the Medical Engineering Team of the Maritime Advanced Research Centre in Gdańsk. The test bench allowed for the simulation of a flow similar to the blood flow at the outlet of the left ventricle of the human heart – of the human aortic valve natural functioning environment. Models differed in terms of the dimensions determined by the nominal diameter. Each prosthesis was made of bacterial nanocellulose by a qualified team of cardiac surgeons from Medical University of Gdańsk. Bacterial nanocellulose is a natural polymer synthesized by bacteria aerobic strain *Gluconacetobacter xylinus* E₂₅ and manufactured by Bowil Biotech. The test bench equipment enabled the measurement data acquisition used to carry out the efficiency and functionality analysis of each model. Based on this, the effect of the introduced construction changes on the efficiency and functionality of the aortic valve prosthesis was indicated. The study has proven that the M4 model is characterized by the highest efficiency and does not have features that may affect the limitation of its functionality as an aortic valve prosthesis. M4 generates the largest opening area, and the reaction of its construction to the flow pulsation is the fastest. The study allowed to indicate the construction with design features increasing the efficiency and provide functionality in natural working conditions. They confirmed the thesis that the ratio of geometrical and functional leaflet height of human aortic bioprosthesis HAB affects its efficiency and functionality.



SPIS TREŚCI:

1.	ZNACZENIE PROTEZ W LECZENIU WAD ZASTAWEK SERCA	1
2.	WYBÓR RODZAJU SUBSTYTUTU ZASTAWKI AORTALNEJ	5
2.1.	<i>Rodzaje protezy dla różnych grup wiekowych</i>	5
2.2.	<i>Degradacja bioprotez aortalnych.....</i>	7
2.2.1.	<i>Degradacja strukturalna</i>	7
2.2.2.	<i>Degradacja niestukturalna</i>	8
2.2.3.	<i>Wpływ przygotowania bioprotezy do implantacji na procesy degradacyjne.....</i>	9
3.	NANOCELULOZA BAKTERYJNA (BNC)	12
4.	BIOPROTEZA HAB.....	14
5.	MODEL GEOMETRYCZNY SUBSTYTUTU ZASTAWKI AORTALNEJ	17
6.	PODSUMOWANIE I TEZA PRACY	21
7.	CEL I ZAKRES PRACY BADAWCZEJ	23
8.	BADANIA IN VITRO	24
8.1.	<i>Stanowisko badawcze.....</i>	25
8.2.	<i>Metodyka badań in vitro</i>	28
8.3.	<i>Model badawczy</i>	31
8.4.	<i>Metody oceny efektywności protez zastawek serca</i>	33
8.5.	<i>Analiza pracy modeli badawczych.....</i>	40
8.5.1.	<i>Analiza oparta o przebieg ciśnień.....</i>	40
8.5.2.	<i>Analiza oparta na zmianie pola otwarcia modeli badawczych</i>	43
8.5.3.	<i>Czas reakcji konstrukcji na zmianę warunków przepływu</i>	47
8.6.	<i>Omówienie wyników badań</i>	57
9.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI I FUNKCJONALNOŚCI MODELI BADAWCZYCH.....	62
10.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	70
	DOROBEK NAUKOWY	75
	WYKAZ LITERATURY	77
	WYKAZ TABEL	90

WYKAZ WAŻNIEJSZYCH OZNACZEŃ I SKRÓTÓW

AR	(ang. aortic regurgitation)	niedomykalność zastawki aortalnej
AS	(ang. aortic stenosis)	stenoza (zwężenie) zastawki aortalnej
AVA	(ang. aortic valve area)	pole powierzchni zastawki aortalnej [m ²]
BAV	(ang. bicuspid aortic valve)	dwupłatkowa zastawka aortalna
BNC	(ang. bacterial nanocellulose)	nanoceluloza bakteryjna
BSA	(ang. body surface area)	wskaźnik powierzchni ciała [m ²]
DBP	(ang. diastolic blood pressure)	średnie aortalne ciśnienie rozkurczowe [Pa]
EACTS	(ang. European Association of Cardio-Thoracic Surgery)	Europejskie Towarzystwo Chirurgów Serca i Torakochirurgów
ECS	(ang. European Society of Cardiology)	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
EOA	(ang. effective orifice area)	efektywne pole otwarcia [m ²]
ET	(ang. ejection time)	czas wyrzutu przez protezę [s]
FDA	(ang. United States Food and Drug Administration)	Agencja żywności i Leków Stanów Zjednoczonych
GOA	(ang. geometric orifice area)	geometryczne pole otwarcia [m ²]
HAB	(ang. human aortic bioprosthesis)	bioproteza zastawki aortalnej
IEOA	(ang. indexed effective orifice area)	zindeksowane efektywne pole otwarcia [m ²]
IVCT	(ang. isovolumetric contraction time)	skurcz izowolumetryczny
IVRT	(ang. isovolumetric relaxation time)	rozkurcz izowolumetryczny
LV	(ang. left ventricular)	lewa komora serca
NYHA	(ang. New York Heart Association)	skala klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca
PPM	(ang. prosthesis – patient mismatch)	niedopasowanie protezy do pacjenta
PVE	(ang. prosthetic valve endocarditis)	zapalenie wsierdza spowodowane obecnością protezy zastawki
PVL	(ang. pravalvular leakage)	przeiek przezzastawkowy
RVCT	(ang. rapid valve closing time)	czas szybkiego zamykania protezy [s]
RVOT	(ang. rapid valve opening time)	czas szybkiego otwierania protezy [s]
SAVR	(ang. surgical aortic valve replacement)	chirurgiczna wymiana zastawki aortalnej
SBP	(ang. systolic blood pressure)	średnie aortalne ciśnienie skurczowe [Pa]
STJ	(ang. sinotubular junction)	połączenie zatokowo-cylindryczne
SV	(ang. stroke volume)	objętość wyrzutowa [m ³]
SVD	(ang. structural valve deterioration)	degeneracja strukturalna protezy zastawki
VHD	(ang. valvular hear disease)	zastawkowa choroba serca

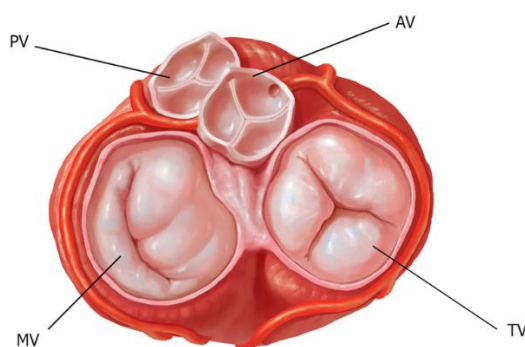
ΔPm	średni gradient przezzastawkowy [Pa]
ΔPo	średni gradient przezzastawkowy w chwili pełnego otwarcia protezy [Pa]
ΔPz	średni gradient przezzastawkowy w chwili gdy proteza jest zamknięta [Pa]
P1	ciśnienie mierzone przed protezą [Pa]
P2	ciśnienie mierzone za protezą [Pa]
Q	natężenie przepływu przez protezę [l/min]
q	natężenie przepływu przez pompę zębatą [l/min]
PIVCT	ciśnienie aortalne wywołujące otwarcie protezy [Pa]



PIVRT	ciśnienie aortalne wywołujące zamknięcie protezy [Pa]
Cc	współczynnik przewężenia protezy
M2, M4', M4	Modele geometryczne bioprotezy zastawki aortalnej HAB.
A	długość podstawy płatka protezy [mm]
H _f	wysokość funkcjonalna płatka protezy [mm]
H _g	wysokość geometryczna płatka protezy [mm]
R	miara promienia okręgu wpisanego w szablon wykroju protezy [mm]
β	miara kąta tworzonego przez ściany dwóch leżących obok siebie płatków płaskiego wykrojnika protezy [rad]
VTIVC	chwilowa prędkość przepływu za zastawką [m3/s]
ALVOT	pole przekroju u wylotu lewej komory serca [m2]
VTILVOT	chwilowa prędkość przepływu przez zastawkę [m3/s]
Qs	średnie, skurczowe objętościowe natężenia przepływu [m3/s]
EL	straty energii w przepływie [J]
ρ	gęstość medium [kg/m3]
ASTJ	pole przekroju aorty na wysokości STJ [m2]
A1	pole przekroju na wlocie przepływu [m2]
A2	pole przekroju na wylocie przepływu [m ²]

1. ZNACZENIE PROTEZ W LECZENIU WAD ZASTAWEK SERCA

Serce człowieka pełni rolę pompy tłoczącej krew odtlenowaną – do płuc, gdzie jest wzbogacana w tlen oraz utlenowaną – do wszystkich narządów w celu zapewnienia prawidłowości procesów przemiany materii w komórkach. Cofaniu się krwi do jam serca zapobiegają prawidłowo funkcjonujące zastawki. Między przedsionkami a komorami znajdują się zastawki przedsionkowo-komorowe (Rys. 1.1). Otwierają się one, gdy wartość ciśnienia w przedsionkach przekroczy wartość ciśnienia w odpowiadających im komorach. Pomiędzy prawym przedsionkiem, a prawą komorą występuje zastawka trójdzielna zbudowana zazwyczaj z trzech płatków: przedniego, tylnego i przyśrodkowego. Lewą komorę serca z lewym przedsionkiem rozdziela zastawka przedsionkowo-komorowa lewa zwana dwudzielną lub mitralną, którą tworzą płatek przedni i tylny [1].



Rys. 1.1. Zastawki serca, widok od strony przedsionków; PV – zastawka tętnicy płucnej, AV – zastawka aortalna, MV – zastawka mitralna, TV – zastawka trójdzielna [2]

Płatki zarówno zastawki mitralnej jak trójdzielnej wpisane są w odpowiadający im pierścień włóknisty, stanowiący miejsce ich przyczepu. Rzut pierścienia ma kształt elipsy choć sam pierścień nie jest płaski. Miejsca łączenia płatków z pierścieniem zwane są spoidłami: spoidło przednie i tylne zastawki mitralnej oraz spoidła tylnoprzegrodowe, przednio-tylne i przednio-przegrodowe zastawki trójdzielnej. Aparat mitralny i aparat zastawki trójdzielnej oprócz płatków i pierścienia stanowią również struny ściągające, mięśnie brodawkowe oraz mięsień komory. Struny ściągające pierwszo- i drugorzędowe rozpięte są między każdym z płatków a mięśniami brodawkowatymi, które podstawą wychodzą ze ściany każdej z komór. Utrzymując płatki we właściwym napięciu zapobiegają ich wyciowaniu do przedsionka. Struny trzeciorzędowe przyczepione są do tylnej części pierścienia włóknistego.

Serce prawe pompuje krew żylną przez pień płucny do tętnic płucnych. Na granicy pomiędzy stożkiem tętniczym prawej komory a pniem tętnicy płucnej znajduje się zastawka pnia płucnego składająca się z trzech płatków półksiężycowatych: przedniego, prawego i lewego. Anatomia zastawki płucnej jest bardzo zbliżona do zastawki aortalnej.

Serce lewe pompuje krew tętniczą z lewej komory (*left ventricular* – LV) serca przez aortę i sieć naczyń do wszystkich narządów. U wylotu lewej komory znajduje się kompleks aortalny, który tworzą trzy płatki półksiężycowate: lewy (lewowieńcowy), prawy (prawowieńcowy) i tylny (bezwieńcowy), pierścień włóknisty oraz opuszka aorty wraz

z początkowym odcinkiem aorty wstępującej. W budowie każdego z trzech płatków zastawki aortalnej można wyróżnić cztery rejony: podstawę, część brzuchatą, linię koaptacji oraz wolny brzeg płatka. Podstawy płatków sąsiadują z lewą komorą na dnie zatoki wieńcowej, w okolicy połączenia komorowo-tętniczego (*ventriculoarterial junction*). Występowanie pierścienia aortalnego w postaci włóknistej struktury w kształcie obrączki jest obecnie kwestią sporną [1][3]. W rzeczywistości nie można wyróżnić okręgu będącego wyraźną granicą anatomiczną między wylotem lewej komory a aortą. Częściej mówi się o trójramiennej strukturze włóknistej w kształcie korony [1][4][5] sąsiadującej z dnem trzech zatok aortalnych, częścią błoniastą i mięśniową przegrody międzykomorowej, trójkątem włóknistym oraz trzema trójkątami pomiędzy płatkami zastawki.

Ze ścianą aorty płatki połączone są w trzech miejscach połączenia zatokowo-cylindrycznego (*sinotubular junction* – STJ) – tzw. spoidłach (*commissures*), rozmieszczonych względem siebie co ok 120°. Podczas rozkurczu lewej komory serca płatki zastawki aortalnej pasywnie opadają i spotykają się ze sobą w centrum światła naczynia na wysokości linii koaptacji. Wolny brzeg każdego płatka wzmocniony jest pasmem tkanki łącznej, zwanym obłączkiem [1] bądź łąkotką [6] (*lannula*). W jego środkowej części znajduje się grudka, która dodatkowo uszczelnia zastawkę (*nodule of Arantius*). Za każdym z płatków ściana aorty tworzy wybrzuszenie na zewnątrz - są to tzw. zatoki (*sinuses of Valsalva*) stanowiące opuszkę aorty, która przechodzi w aortę wstępującą w połączeniu zatokowo-cylindrycznym. Z dwóch zatok uchodzą tętnice wieńcowe (odżywiające mięsień sercowy) dlatego zwane są zatoką prawo- i lewowieńcową. Zatoka bezwieńcowa jest zazwyczaj największa.

Wszystkie zastawki serca mają tak samo niejednorodną mikrostrukturę składającą się z trzech warstw. Wyściełająca zastawkę aortalną od strony komory warstwa zewnętrzna (*ventricularis*) pokryta jest śródbłonkiem i składa się z włókien kolagenowych ułożonych równoległe do wolnego brzegu płatka oraz włókien elastyny ułożonych prostopadle. Biochemiczna współpraca między kolagenem a elastyną zwiększa obszar koaptacji płatków podczas rozkurczu lewej komory [7] – włókna kolagenowe się rozciągają. Gdy zastawka jest otwarta (podczas skurczu komory) elastyna napręża włókna kolagenowe redukując powierzchnię płatka. Od strony aorty zastawkę tworzy warstwa obwodowa (*fibrosa/arteriosa*), która składa się przede wszystkim z włókien kolagenowych ułożonych równoległe do wolnego brzegu płatka. Podobnie jak warstwa zewnętrzna pokryta jest śródbłonkiem. Rolą środkowej warstwy (*spongiosa*) jest redukcja wstrząsów podczas zamykania zastawki [7]. Tworzą ją luźno ułożony kolagen oraz długie łańcuchy polisacharydowe – tzw. glikozoaminoglikany [8].

Długość życia Europejczyków w ciągu ostatnich 50 lat wzrosła średnio o 10 lat [9]. W rezultacie znaczna część społeczeństwa osiąga zaawansowany wiek, co wiąże się ze wzrostem liczby zachorowań na choroby układu sercowo-naczyniowego, które na Starym Kontynencie określa się jako „zabójcę nr 1”. Od 1990 r. przyczyną niemal 50% wszystkich zgonów w Polsce są właśnie choroby układu krążenia [10]. Częściej chorują na nie kobiety



i osoby powyżej 65 lat. Wśród młodych w ich wyniku przedwcześnie umiera niemal tyle samo Polaków co z przyczyn chorób nowotworowych [11]. W oparciu o wyniki badań *Global Burden of Disease* z 2013r. choroby układu sercowo-naczyniowego uznaje się za przyczynę 32% wszystkich zgonów na świecie [12]. Jest to dwukrotnie więcej niż w przypadku zgonów wywołanych chorobami nowotworowymi oraz więcej niż liczba zgonów w wyniku wypadków komunikacyjnych, czynników okołoporodowych czy wywołanych zaburzeniami żywienia. Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia choroby sercowo-naczyniowe w 2016 roku były główną przyczyną zgonów na świecie, powodując 17,9 mln osób co stanowi 31% wszystkich zgonów na świecie.

Choroby zastawek serca są to wady wrodzone lub nabyte. Najczęstszą przyczyną nabytych zastawkowych chorób serca w krajach biednych jest reumatyczna choroba serca, natomiast w krajach rozwiniętych przypisuje się je zmianom chorobowym występującym pod postacią zwyrodnień [13][14]. Do nabytych wad zastawki aortalnej zalicza się najczęściej występujące zwężenie oraz niedomykalność. Dwupłatkowa zastawka aortalna jest wrodzoną wadą, która również może ulec zwężeniu, bądź nie domykać się w wyniku wielu czynników. Wymiana zastawki jest najczęstszym sposobem leczenia chorób zastawek serca. Rocznie na świecie wszczepia się ich niemal 300 000. Ta liczba z roku na rok rośnie. Szacuje się, że do 2050 roku może wzrosnąć nawet do 850 000 [10]. Najliczniejszą grupę wśród cierpiących na chorobę zastawki serca (VHD – *valvular heart disease*) stanowią chorzy z wadą zastawki aortalnej. Średnio 45% wszystkich chorób zastawek dotyczy właśnie tej zastawki [15]. W krajach rozwiniętych, z szybko starzejącym się społeczeństwem takim jak Szwecja, ta liczba wzrasta do ponad 65% [16].

Zwężenie zastawki aortalnej (aortic stenosis – AS) jest najczęstszą nabytą i drugą wśród wrodzonych wadą zastawkową serca w Europie i Ameryce Północnej [17]. Jest też trzecią przyczyną chorób układu krążenia, zaraz po nadciśnieniu i chorobie wieńcowej [1]. Polega ona na zmniejszeniu pola powierzchni zastawki (*aortic valve area* – AVA) utrudniając odpływ krwi z lewej komory serca do aorty w wyniku aktywnego procesu, któremu towarzyszy odkładanie się złogów lipoprotein w zastawce. U osób dorosłych może być wrodzona, reumatyczna bądź zwyrodnieniowa.

Niedomykalność aortalna (aortic regurgitation – AR) po stenozie aortalnej i niedomykalności mitralnej jest trzecią co do częstości występowania wadą zastawkową [1]. Do AR dochodzi w konsekwencji uszkodzeń płatków zastawki lub jak u większości przypadków [18] w wyniku patologii początkowego odcinka aorty. Polega ona na nieprawidłowym zamknięciu płatków zastawki, co powoduje wsteczny przepływ krwi z aorty do lewej komory serca. Do AR może dojść w wyniku wrodzonych patologii płatków (pierwotna AR) lub z powodu poszerzenia pierścienia zastawki i aorty wstępującej (wtórna AR).

Dwupłatkowa zastawka aortalna (bicuspid aortic valve – BAV) jest najczęstszą wrodzoną wadą serca, dlatego też stanowi najczęstszą przyczynę wymiany zastawki aortalnej. Występuje u nawet do 2% populacji [19], częściej diagnozuje się ją u mężczyzn.

W 89% przypadków zachorowań jest uwarunkowana zaburzeniami genetycznymi i często towarzyszy jej patologia błony środkowej aorty, która może doprowadzić do jej poszerzenia [1]. BAV ma postać dwupłatkowej zastawki powstałej w wyniku zrośnięcia się dwóch płatków, dlatego też opuszkę aorty tworzą jedynie dwie zatoki Valsalvy.

Częstość występowania chorób zastawek serca rośnie w populacjach starzejących się. Konwencjonalne metody chirurgiczne nadal są najlepszym rozwiązaniem dla większości chorych, którzy wymagają wymiany zastawki aortalnej. Metody przezskórne są alternatywą dla chorych wysokiego ryzyka, lecz często współobecność innych anomalii anatomicznych będących konsekwencją wad zastawki aortalnej, dyskwalifikuje tę metodę leczenia. Wśród osób otyłych, u których ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia jest podwyższone często występują zachorowania na AS [20]. Według Światowej Organizacji Zdrowia od 1975 roku liczba otyłych ludzi potroiła się. W Polsce 16,7% osób powyżej 15. roku życia cierpi na tę chorobę [21]. Wzrost intensyfikacji czynników warunkujących zachorowalność na choroby zastawek rozwija rynek protez układu sercowo-naczyniowego. Liczba wszczepianych protez zastawek aortalnych z roku na rok rośnie, dodatkowo rozwój technologii umożliwia wymianę wadliwej zastawki chorym wcześniej niekwalifikowanym do takich zabiegów. Globalny rynek protez zastawek serca w 2016 roku zanotował wzrost z roku poprzedniego o 11,6% i szacuje się, że do końca 2026 roku udział protez zastawek serca będzie wynosił ponad 31% rynku światowego. Analitycy szacują, że w Europie Zachodniej rynek protez zastawek będzie stanowił drugi co do wielkości udział w wartości rynku globalnego.

2. WYBÓR RODZAJU SUBSTYTUTU ZASTAWKI AORTALNEJ

Wybór protezy dla chorego zakwalifikowanego do wymiany wadliwej zastawki aortalnej polega na analizie wskazań i zagrożeń związanych z terapią przeciwzakrzepową, zwaną również antykoagulacyjną, (protezy mechaniczne) oraz ewentualną koniecznością ponownej interwencji chirurgicznej (protezy odzwierzęce-biologiczne). Dożywotnia terapia przeciwzakrzepowa oraz konsekwencje z nią związane to aspekty, z którymi muszą zmierzać się biorcy mechanicznych protez zastawek. Niefizjologiczny, turbulentny przepływ krwi przez mechaniczne protezy zwiększa ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej [22]. Zmiana stylu życia, często również aktywności zawodowej oraz ciągle monitorowanie terapii antykoagulacyjnej coraz częściej determinują wybór bioprotez jako substytutu zastawki nie tylko aortalnej. Lekarz, bądź zespół lekarzy przy wyborze właściwej protezy zastawki serca kierują się indywidualnymi czynnikami chorego takimi jak ryzyko chirurgiczne, czy ryzyko krwawienia, jak również czynnikami związanymi z samą protezą – jej trwałością i oczekiwaniami hemodynamicznymi. Decyzja o zastosowaniu określonej protezy zastawki aortalnej jest podejmowana z uświadomionym pod względem wszystkich aspektów medycznych chorym.

2.1. Rodzaje protezy dla różnych grup wiekowych

Zgodnie z zaleceniami ESC i EACTS [23] z 2017 r. wybór właściwej protezy zastawki nie powinien być dokonywany w oparciu o limity wiekowe, a powinien wynikać z decyzji chorego oraz ewentualnych przeciwwskazań i czynników ryzyka konsultowanych przez kardiologów i kardiochirurgów. Protezy mechaniczne w pozycji aortalnej zaleca się, gdy:

- nie ma przeciwwskazań do długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego wynikających z chorób współistniejących, przepisów prawa czy innych,
- istnieje wysokie ryzyko pogorszenia się stanu natywnej zastawki szczególnie u chorych poniżej 40 roku życia oraz z nadczynnością tarczycy,
- chory jest już leczony przeciwzakrzepowo,
- chory nie przekroczył 60 roku życia z uwzględnieniem innych czynników ryzyka,
- przewidywana długość życia chorego jest większa niż 10 lat, a kolejny zabieg chirurgii klatki piersiowej obarczony byłby wysokim ryzykiem.

American Heart Association oraz *American College of Cardiology* [24] implantację protezy mechanicznej zalecają chorym w wieku poniżej 50 lat, którzy nie mają przeciwwskazań do leczenia przeciwzakrzepowego. Jest to grupa wiekowa, która stanowi ok. 20% chorych poddawanych zabiegom wymiany zastawki aortalnej [25]. Przy wyborze protezy mechanicznej terapia przeciwzakrzepowa jest bardzo ważnym zagadnieniem. Jej celem jest uniknięcie tworzenia się skrzepów krwi powstałych wskutek oddziaływania, w okolicach

konstrukcji protezy, naprężeń ścinających uszkodzających składniki morfotyczne krwi i aktywujących czynniki krzepnięcia. Terapia przeciwzakrzepowa polega na podaniu leków spowalniających bądź uniemożliwiających uruchomienie mechanizmów krzepnięcia krwi. Wdrożenie leczenia po wszczępieniu mechanicznej protezy zastawki pozwala uniknąć powikłań zakrzepowo-zatorowych. Zgodnie z zaleceniami ESC [23] doustne leczenie antykoagulacyjne rekomenduje się do końca życia wszystkim chorym z mechaniczną protezą zastawki oraz przez pierwsze trzy miesiące po implantacji protezy biologicznej w pozycję aortalną. Ryzyko powikłań krwotocznych związanych z wprowadzeniem leczenia przeciwzakrzepowego takich jak krwawienia, czy zdarzenia zakrzepowo-zatorowe rośnie wraz z wiekiem [26][27], m.in. dlatego protezy mechaniczne nie są rekomendowane osobom starszym. U chorych, którym implantuje się mechaniczne protezy zastawki serca obserwuje się częstsze występowanie krwawień, a w pewnych grupach wiekowych także i udaru mózgu [28], choć niektóre badania dowodzą, że ryzyko udaru w obu grupach jest podobne [29][30]. Nowe generacje mechanicznych protez redukują ryzyko powikłań zakrzepowych, jednak nie na tyle, by były konkurencyjnym rozwiązaniem dla bioprotez u osób starszych.

Zmiany w zaleceniach dotyczących wyboru rodzaju protezy zastawki umożliwiły właśnie chorym podjęcie ostatecznej decyzji z jaką protezą będą żyć. Przyczyniło się to do wzrostu implantacji protez biologicznych, które stały się chętniej wybierane przez młodych. Możliwe stało się przeprowadzenie długoterminowych badań na grupie chorych z bioprotezą w pozycji aortalnej w grupach wiekowych 18-50 lat [31] oraz poniżej 60. roku życia [32]. Wyniki tych badań mogą okazać się przełomowe, gdyż okazuje się, że nie ma znaczącej różnicy w 15 letniej przeżywalności między grupą chorych z protezą mechaniczną a biologiczną (79% i 81,5%). Mimo, że wybór bioprotezy wiąże się z nieuniknioną reoperacją wśród młodych, to dożywotnia terapia przeciwzakrzepowa oraz konsekwencje z nią związane zdają się mieć istotny wpływ na decyzję młodych ludzi dotyczącą tego z jaką protezą chcą żyć. Przeciwwskazania do leczenia przeciwzakrzepowego u młodych są rzadkie lecz sama terapia niekiedy może stanowić barierę społeczną. Wiele czynników może w łatwy sposób zaburzyć działanie leków. Dodatkowym wyzwaniem jest bezpieczne leczenie antykoagulacyjne w ciąży. Śmiertelność matek wśród biorców zastawek mechanicznych szacowana jest na 5% [33].

W okresie 1997-2006 liczba implantowanych bioprotez wzrosła ponad trzykrotnie. Obecnie gdy oczekiwana długość życia chorego jest krótsza niż zakładana trwałość protezy biologicznej wybór lekarzy pada właśnie na nią. Zgodnie z zaleceniami ESC i EACTS [23] z 2017 r. protezy biologiczne implantowane są chorym:

- u których nie można zastosować leczenia przeciwzakrzepowego również ze względu na wysokie ryzyko krwawienia,
- u których doszło do zakrzepicy mechanicznej protezy zastawki pomimo wdrożonego już wcześniej leczenia przeciwzakrzepowego,
- u których występuje niskie ryzyko kolejnej operacji chirurgicznej,



- rozważających zajście w ciążę,
- w wieku powyżej 65 lat.

Wiele przeprowadzonych obserwacji dostarcza dowodów potwierdzających dotychczasowe tezy zakładające, że implantacja bioprotez u młodszych chorych wiąże się z wyższą śmiertelnością. Wykazują one, że dla chorych w wieku 45-54 lat różnica długości przeżycia może wynosić nawet 15 lat w porównaniu z zastosowaniem protez mechanicznych dla tej samej grupy wiekowej [34]. Najczęściej wynika to z konieczności przeprowadzenia wymiany zdegenerowanej bioprotezy, co częściej zdarza się u młodych chorych. Śmiertelność w ciągu pierwszych 30-tu dni po zabiegu reoperacyjnym wymiany protezy zastawki aortalnej może wynieść nawet 7% [34]. Spornym jest określenie przewagi jednego typu protezy dla chorych w wieku 50-70 lat. Wieloletnie amerykańskie badania [30][35] przeprowadzone na chorych w wieku poniżej 69 lat po implantacji protezy mechanicznej lub biologicznej wykazały, że wzrost częstości krwawień w przypadku protez mechanicznych oraz zwiększona częstość przeprowadzonych reoperacji u chorych z bioprotezami nie wpływa na późne przeżycie w tej grupie wiekowej. Do odmiennych wniosków doszli naukowcy [29] w oparciu o przeprowadzone obserwacje chorych z *Karolinska University Hospital* w Sztokholmie. Chorzy z protezami mechanicznymi przeżywali dłużej. Warto zwrócić uwagę, że badania w obu przypadkach przeprowadzono w ostatnich latach i opierają się na obserwacjach chorych z implantowanymi protezami najnowszych generacji. *American Heart Association* oraz *American College of Cardiology* [24] dla chorych z grupy wiekowej 50-70 lat zalecają indywidualny dobór rodzaju protezy w oparciu o personalne czynniki i preferencje.

2.2. Degradacja bioprotez aortalnych

Funkcjonalność bioprotez jest ograniczona w czasie, co wynika albo z ich degradacji strukturalnych (*SVD – structural valve deterioration*), albo niestrukturalnych. Mechanizm degradacji w większości bioprotez jest powolny, stopniowy i progresywny. Ryzyko niewydolności strukturalnej jest związane z wiekiem – jest większe u chorych poniżej 35 roku życia [36].

2.2.1. Degradacja strukturalna

SVD to nabyte zmiany, do których zalicza się zwapnienia płatków protezy, ich rozerwanie, odkształcenie się bądź złamanie stentu, na którym jest opisana proteza, czy zerwanie szwu mocującego [37]. Pierwsze oznaki SVD pojawiają się średnio po 8 latach od wymiany zastawki aortalnej na protezę biologiczną [38] i występują częściej u młodych osób [24][38]. Po 10 latach pracy bioprotezy SVD diagnozuje się zaledwie u 6% chorych, po 15 latach już u 18,3%, a po 30 latach aż u 48% [39]. Ze względu na SVD chorzy z bioprotezą są bardziej narażeni na reoperację niż ci z wszczepioną mechaniczną zastawką.

Zwapnienia są uznawane za jedno z najczęstszych przyczyn uszkodzeń protez zastawek. Głównym miejscem ich występowania są okolice spoidel oraz podstawy płatków.

Uważa się, że wapnienie zastawek serca przypomina proces mineralizacji naturalnych tkanek [40]. W zapoczątkowaniu procesu wapnienia tkanki, z której wykonana jest proteza, kluczową rolę odgrywa układ odpornościowy biorcy [41]. Można powiedzieć, że sam uaktywnia systemy obronne rozkładające kolagen doprowadzając do zwapnień. W celu minimalizacji ryzyka odrzucenia bioprotezy przez organizm biorcy poddaje się je procesowi decelularyzacji. Polega on na izolacji macierzy komórkowej z tkanki dawcy co pozwala na eliminację niepożądaną odpowiedzi immunologicznej biorcy na obcą tkankę, czego konsekwencją jest odrzucenie implantu. Jako początkowe miejsce mineralizacji – wapnienia bioprotezy wskazuje się zdestabilizowane właśnie procesem decelularyzacji komórki tkanki łącznej dawcy [42]. Do zwapnienia dochodzi w wyniku reakcji płynu pozakomórkowego zawierającego wapń z fosforem, w który bogate są błony komórkowe, dlatego różne metody decelularyzacji mają za zadanie usunąć komórki dawcy z tkanki mającej być wykorzystaną jako materiał konstrukcyjny protezy zastawki. Wyniki badań dowodzą, że proces decelularyzacji wpływa na właściwości mechaniczne oraz strukturę macierzy komórkowej dawcy, co rzutuje na trwałość płatków bioprotezy [43].

Przyspieszone zwapnienie bioprotezy związane jest z młodym wiekiem chorego oraz dużym obciążeniem mechanicznym protezy. Do nasilonej mineralizacji biomateriału dochodzi w miejscach silnych deformacji spowodowanych koncentracją naprężeń [42]. Współczesne protezy zastawek poddawane są zabiegom przeciwwapniającym z wykorzystaniem środków takich jak kwas alfa-oleinowy (AOA) i Tween-80, które wiążą się z tkanką bioprotetyczną hamując, lecz nie zapobiegają przepływowi wapnia [36]. Przeprowadzone na 120 owcach badania [44] wykazały, że niezależnymi czynnikami wpływającymi na proces wapnienia bioprotez oprócz rodzaju środka przeciwwapniającego są: wiek – u starszych zwierząt proces był bardziej nasilony, konstrukcja protezy – te bezstentowe łatwiej poddawały się zwapnieniu w okolicy ściany naczynia. Inne doniesienia wskazują jednak, że bez względu na stent, protezy biologiczne ulegają SVD podobnie [38]. Ostatnim czynnikiem jest materiał – protezy ze świńskiej aorty wypadały gorzej niż z osierdzia. Do rozerwania płatków protezy często dochodzi w wyniku zmęczenia materiału, choć przyczyną może okazać się również mikroskopowe zwapnienie tkanki odzwierzęcej. Złogi wapienne mogą być miejscem inicjacji rozdarcia płatków również w okolicy spoidła [45]. Może to doprowadzić do niedomykalności protezy biologicznej.

2.2.2. Degradacja niestrukuralna

Niestrukuralne zwyrodnienia są następstwem niewłaściwego dopasowania protezy do chorego (*PPM – prosthesis – patient mismatch*) [46] w konsekwencji czego dochodzi do odkładania się skrzepów w jej okolicy, wrastania tkanki włóknistej w strukturę protezy, przecieku okołozastawkowego (*PVL – pravalvular leakage*), czy infekcyjnego zapalenia wsierdzia (*PVE – Prosthetic Valve Endocarditis*). Zmiany degradacyjne bioprotez zastawek aortalnych mogą doprowadzić do stenozy lub niedomykalności protezy. Są główną przyczyną reoperacji. Dłużej pracująca proteza jest bardziej narażona na wystąpienie dysfunkcji.

O niewłaściwym dopasowaniu protezy zastawki aortalnej mówi się, gdy jej efektywne pole otwarcia (*EOA – effective orifice area*) jest zbyt małe w stosunku do wielkości ciała chorego [47] powodując nienaturalnie wysokie gradienty ciśnienia [7]. Za mała proteza zastawki może generować większy gradient niż chora zastawka zakwalifikowana do wymiany, co może skutkować niepożądanymi zmianami w jej strukturze [48]. Sprzyja to zwapnieniu płatków oraz zwężeniu protezy [46] nawet 2-3 lata po implantacji [45]. Często pierścień chorej zastawki aortalnej jest patologicznie zwężony, co utrudnia dobór właściwej protezy, dlatego *EOA* odnosi się do powierzchni ciała chorego (*BSA – body surface area*) wyznaczając tzw. indeks efektywnego pola otwarcia protezy (*IEOA - indexed effective orifice area*). Do PPM dochodzi zazwyczaj, gdy po implantacji protezy *IEOA* nie przekracza $0,7 \times 10^{-4}$ [46][49].

Przeciek okołozastawkowy powstaje albo w wyniku procesów zapalnych, albo zwapnień w okolicy szwu mocującego protezę zastawki [50]. Powszechnie wykrywany w pierwszych latach po wymianie [51] wiąże się z technicznymi aspektami implantu chirurgicznego. Diagnozuje się go w 18% przypadkach wszystkich implantowanych protez, a 10% z nich stanowią przecieki w okolicy protez pozycji aortalnej [52]. Większe ryzyko PVL niosą za sobą protezy mechaniczne, niż biologiczne [52][53]. Następstwem przecieku okołozastawkowego może być anemia hemolityczna, w przypadku dużych przecieków – nawet niewydolność serca przebiegająca podobnie jak przy niedomykalności zastawki. Metodą leczenia jest przeszkońska implantacja zatyczki – tzw. okludera [54]. Przeciek okołozastawkowy objawowy, o dużym znaczeniu hemodynamicznym, szczególnie jeśli towarzyszy mu zapalenie wsierdzia, czy hemoliza – jest wskazaniem do reoperacji [23].

Infekcyjne zapalenie wsierdzia po wszczępieniu protezy zastawki aortalnej (*PVE – Prosthetic Valve Endocarditis*) stanowi 20% wszystkich przypadków stanów zapalnych wsierdzia, a częstość jego występowania stale rośnie [55]. Patogeneza tej jednostki chorobowej różni się w zależności od typu protezy (biologicznej czy mechanicznej) oraz od tego jaki mikroorganizm go wywołuje. Gdy do stanu zapalnego dochodzi w ciągu roku od zabiegu wymiany zastawki mówi się o zakażeniu okołoooperacyjnym. Stany zapalne wówczas widoczne są w okolicy pierścienia aortalnego. Do późnego PVE dochodzi po co najmniej roku od wymiany zastawki aortalnej. Pojawiające się stany zapalne na płatkach protez można zauważyć tylko w przypadku tych biologicznych. Konsekwencje ich pojawienia się mogą być bardzo poważne – mogą wywołać perforacje, a nawet zerwanie płatka protezy. Ryzyko wystąpienia infekcyjnego zapalenia wsierdzia wzrasta z użyciem protez implantowanych przezcewnikowo [55]. Wynika to z nieoptymalnego umieszczenia protezy [56]. Chorzy cierpiący na PVE zakwalifikowani do grupy wysokiego ryzyka wymagają natychmiastowej antybiotykoterapii i wczesnej radykalnej chirurgii.

2.2.3. Wpływ przygotowania bioprotezy do implantacji na procesy degradacyjne

Każda z bioprotez bez względu na swój rodzaj przed implantacją poddawana jest działaniu środków chemicznych w celu sterylizacji czy nadania im innych określonych

właściwości. Już protezy biologiczne pierwszej generacji, wcześniej konserwowane w formalinie, zanurzano w roztworze aldehydu glutarowego, co wydłuża ich żywotność [57]. Aldehyd glutarowy jest środkiem sieciującym¹¹, wprowadzonym w 1969 roku i przez pewien czas szeroko stosowanym podczas przygotowania do przeszczepu bioprotez, protez naczyniowych, ścięgien czy sztucznej skóry. W stężeniu od 0,2 do 0,6% jest skutecznym środkiem sterylizującym zmniejszającym antygenowość¹² białek tkanki łącznej dawcy osłabiając tym samym reakcje immunologiczne biorcy. Sieciowanie glutaraldehydem tkanek kolagenowych znacznie zmniejsza ich biodegradację czyniąc je biokompatybilnymi przy zachowaniu ich właściwości lepkością i elastyczności [58]. Niestety okazuje się, że aldehyd glutarowy nie pozostaje obojętny dla właściwości mechanicznych sieciowanej tkanki odzwierzęcej. Proste sieciowanie powoduje skurcz tkanki i w konsekwencji wzrost jej rozciągliwości. Zaproponowano więc sieciowanie tkanek w sposób pozwalający kontrolować skurcz materiału – tzw. metodą utrwalania pod ciśnieniem (ang. *pressure – fixation*) [59]. Stosowano ją do przygotowywania tkanek na protezy pierwszej generacji. Późniejsze badania wykazały jednak, że jeśli materiał jest napięty podczas obróbki chemicznej jego mechaniczne zachowanie w kierunku naprężenia jednoosiowego ulega znacznym zmianom. Im większe wprowadza się napięcie, tym tkanka bardziej sztywnieje pod wpływem działania środka sieciującego [60]. Sieciowanie pod ciśnieniem uformowanych już protez bądź wypreparowanych zastawek odzwierzęcych okazało się wpływać na ułożenie włókien kolagenowych w płatkach [61], co bezpośrednio zmienia ich właściwości mechaniczne, dynamikę ich pracy a w konsekwencji żywotność. W poszukiwaniu lepszego rozwiązania próbowano również sieciowania dynamicznego – podczas ruchu pulsacyjnego świńskiej zastawki aortalnej [62], który okazał się utrudniać zajście całego procesu sieciowania ze względu na towarzyszące zginaniu duże naprężenia ścinające.

Świadomość, że sposób utrwalania materiału przeznaczonego na protezy zastawek serca, czy samych zastawek pobranych od dawcy w ogromnym stopniu wpływa na ich wydajność hemodynamiczną pchnęła rozwój metod sieciowania w dalszym kierunku. Protezy drugiej generacji poddawano już sieciowaniu aldehydem glutarowym pod małym bądź zerowym ciśnieniem [63]. Takie warunki przygotowania tkanki do implantacji zapewniały jej większą podatność oraz minimalizowały ryzyko powstawania miejsc zgięcia [64] osłabiających tkankę. Niedługo później przeprowadzone liczne badania dowiodły [65][66][67], że resztkowy aldehyd glutarowy pozostały w strukturze implantu jest zaangażowany w procesy zwapnienia tkanek jak również lokalną cytotoksyczność powodującą śmierć komórek śródbłonna. Sieciowanie tkanek odzwierzęcych jest w dalszym ciągu ulepszane. Opracowano szereg rozwiązań łagodzenia procesu wapnienia opartych głównie na redukcji fosfolipidów z wykorzystaniem różnych środków chemicznych [68][69] oraz innych alternatywnych rozwiązań sieciowania tkanek odzwierzęcych [41][70].

¹¹ Sieciowanie przestrzenne – wiązanie komórek za pomocą substancji, które reagują z grupami funkcyjnymi osłon komórkowych [138].

¹² Antygenowość – zdolność do łączenia się z przeciwciałem lub receptorami limfocytów.

Procesy produkcji trzeciej – najnowszej generacji bioprotez uwzględniają rozwiązania minimalizujące ich degradację jednak nadal średnia żywotność protez biologicznych wynosi 15 lat.

Decyzja o implantacji protezy mechanicznej niesie za sobą konieczność podjęcia leczenia przeciwzakrzepowego oraz zwiększone ryzyko krwawienia. Podatność protez biologicznych na degradacje strukturalne skazuje z kolei szczególnie młodych chorych na podjęcie świadomego ryzyka o możliwej powtórnej operacji wymiany implantu. Mimo, że najnowsze generacje bioprotez po 12 latach od implantacji u młodych chorych są w 92% wolne od strukturalnych zmian degradacyjnych [71], to już do 20. roku po zabiegu prawie każdy z nich wymaga reoperacji [72]. Chorzy z protezami mechanicznymi również są narażeni na zabieg reoperacyjny, którego ryzyko zgonu wynosi, zgodnie z niektórymi doniesieniami, nawet 24% [73].

W latach 1996-2013 zaobserwowano wzrost implantacji bioprotez w pozycji aortalnej z niespełna 12% do ponad 50%. Można by przypisywać ten trend rozwijającej się w tych czasach przeszłokórnej metodzie implantacji zastawek, która dotyczy jedynie protez biologicznych, jednak liczba wymian zastawek w pozycji mitralnej na bioprotezy również wzrosła z 17% do niemal 54% [34]. Bioprotezy są częściej wybierane jako substytut zastawki aortalnej. Protezy biologiczne nowej generacji projektowane są tak, by zminimalizować stopień degradacji strukturalnej [74], jednak nadal ich żywotność nie pozwala najmłodszym chorym uniknąć reoperacji. Stosowane obecnie odzwierzęce materiały konstrukcyjne zmniejszają ryzyko odrzutu implantu przez organizm biorcy w porównaniu z materiałami wykorzystywanymi do produkcji protez mechanicznych, jednak obecność komórek dawcy zwiększa prawdopodobieństwo kalcyfikacji. Obecnie na rynku nie ma protezy, której stosowanie nie wiązałoby się z koniecznością podjęcia leczenia przeciwzakrzepowego, albo wymianą po kilku bądź kilkunastu latach na inny egzemplarz ze względu na zużycie bądź odrzut.

3. NANOCELULOZA BAKTERYJNA (BNC)

Jest naturalnym polimerem będącym produktem syntezy bakteryjnej drobnocząsteczkowych cukrów i alkoholi. Bakterie, takie jak tlenowe bakterie szczepu *Gluconacetobacter xylinus* E₂₅ syntetyzują celulozę w warunkach naturalnych w celu ochrony przed nadmiernym naświetleniem, wysuszeniem czy w celu zabezpieczenia przed utratą żywności bądź tlenu.

BNC jest biomateriałem wytworzonym z celulozy mikrobiologicznej powstałej w wyniku prowadzonej w sposób dynamiczny hodowli (*agitating culture*) bakterii *Gluconacetobacter xylinus*. Otrzymaną zawiesiną starterową komórek – inokulum zaszczenia się wysterylizowane podłoże produkcyjne i prowadzi preinkubację, a następnie w poziomych bioreaktorach przeprowadza się hodowlę stacjonarną, podczas której na granicy faz ciec-z-powietrze wytwarzana jest matryca celulozowa [75]. Otrzymane błony poddaje się oczyszczaniu, pęcznieniu w dejonizowanej wodzie, a następnie odcisnięciu. Znane są jeszcze dwie metody wytwarzania BNC: hodowla statyczna (*static culture*) oraz z wykorzystaniem reaktorów z podnośnikiem powietrznym (*airlift reactor*) [76]. Nanoceluloza wytwarzana hodowlą dynamiczną charakteryzuje się dużą zawartością celulozy, wysoką elastycznością i jednorodnością. Te właściwości wskazują, iż może ona znaleźć szerokie zastosowanie w produkcji wyrobów medycznych takich jak materiały opatrunkowe czy produkty dermatologiczno-kosmetyczne [75][77]. Możliwość wzbogacenia bionanocelulozy o rozpuszczalną w wodzie pochodną chitozany pozwala nadać jej właściwości antybakteryjne i bakteriostatyczne. Właściwości celulozy, tj. elastyczność, zawartość wody, stopień polimeryzacji i krystalizacji wynikają również z warunków hodowli, czasu jej trwania i składu stosowanego podłoża. Dodatkowe procesy modyfikacyjne nadają błonie celulozowej większą wytrzymałość mechaniczną.

Warunki hodowli bakteryjnej w wysokim stopniu wpływają na właściwości nanocelulozy oraz jej strukturę przestrzenną. Struktura ta oparta jest na sieci nanofibryli o przekroju nieprzekraczającym 100 nm, dlatego BNC jest zaliczana do nanomateriałów. BNC dzięki swojej nieregularnej strukturze ma właściwości anizotropowe, jednakże wytworzenie materiału celulozowego o ułożonych w określonym kierunku włóknach jest również możliwe. W tym celu stosuje się przepuszczalne dla tlenu podłoża krzemowe [78]. Nanostruktura BNC umożliwia jej silne reakcje z innymi związkami o niewielkiej masie cząsteczkowej, zawierającymi aktywne grupy funkcyjne biorące udział w tworzeniu wiązań wodorowych. Przykładem takich związków są węglowodany, polisacharydy, białka, czy woda [79]. To właśnie dzięki wodzie BNC przyjmuje postać hydrożelu i w zależności od jej zawartości, która może sięgać nawet 99% zmieniają się jej właściwości mechaniczne. Kontrolowane uwodnienie BNC umożliwia uzyskanie materiału o określonych właściwościach.

Dzięki swoim cechom BNC obecnie jest szeroko stosowana w branży medycznej. Cechuje się wysoką chłonnością wody, dlatego zyskała popularność jako opatrunki



celulozowe w terapiach oparzeń i przewlekłych ran zapewniając im stałe nawodnienie i wymianę gazową. Poddawana modyfikacjom chemicznym charakteryzuje się zwiększoną sztywnością, dlatego w takiej formie wykorzystuje się ją jako osłonę zerwanych włókien nerwowych. Odpowiednia obróbka poprodukcyjna umożliwia wytworzenie materiału przypominającego chrząstkę, dlatego bardzo chętnie wykorzystywana jest również w protetyce. BNC jest hemokompatybilna – co oznacza, że nie indukuje koagulacji osocza, zatem jej kontakt z krwią powoduje niszczenie mniej niż 2% składników morfotycznych [80]. Jest to bardzo ważna właściwość umożliwiająca zastosowanie BNC jako materiału na implanty w układzie sercowo-naczyniowym. Wykorzystując różne metody podczas procesów produkcyjnych możliwe jest kształtowanie BNC w rury o zróżnicowanej długości i średnicy [81][82][83]. Właściwości mechaniczne naczyń krwionośnych uwarunkowane są ich kompozytową strukturą [84]. BNC w stanie mokrym ma wysoką wytrzymałość [85] i podobnie jak naczynia krwionośne słabą elastyczność [86]. Opracowywanie kompozytów z wykorzystaniem BNC pozwala uzyskać materiały o właściwościach zgodnych z przeznaczeniem, np. kompozyt BNC i fibryny¹⁵ [87] dodatkowo poddany sieciowaniu aldehydem glutarowym ma bardzo dużą wytrzymałość na rozciąganie, a moduł Young'a i właściwości lepkosprężyste porównywalne do naczyń krwionośnych. Opracowana w ramach projektu KARDIO BNC metoda modyfikacji BNC szczepu *Gluconacetobacter xylinus E25* podwyższyła jej odporność na rozciąganie aż sześciokrotnie oraz obniżyła jej właściwości adhezyjne komórek [88], co jest pożądaną cechą implantu wewnątrznaczyniowego jakim jest proteza zastawki aortalnej. BNC może być poddawana sterylizacji standardowymi metodami, co uwalnia ją od zastosowania sieciującego glutaraldehydu przyczyniającego się do wapnienia protez zastawek wykonanych z tkanek odzwierzęcych. Dodatkowo bardzo dobrze się szyje.

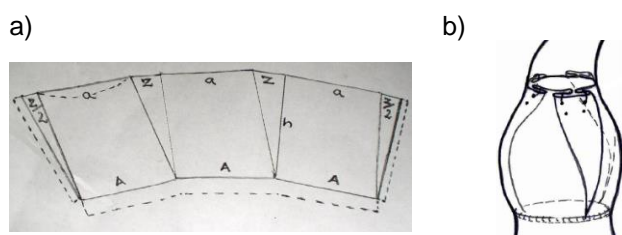
Nanoceluloza bakteryjna jest biomateriałem, którego właściwości mechaniczne w pewnym zakresie mogą być dostosowane w zależności od przeznaczenia. Daje to możliwości jej bardzo szerokiego zastosowania. Jest to materiał, którego zdolność modulowania cech podczas syntezy wyróżnia go na tle innych, szczególnie tych z grupy biomateriałów.

¹⁵ Fibryna – białko będące składnikiem osocza, biorące udział w procesie krzepnięcia krwi.

4. BIOPROTEZA HAB

Teoretyczny model protezy zastawki aortalnej zwanej HAB – *human aortic bioprosthesis* został opracowany w latach 2006-2007 w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym przy współpracy z Zakładem Badawczo-Rozwojowym Centrum Techniki Okrętowej S.A. w Gdańsku. W założeniach bioproteza HAB miała być spersonalizowana, dobrze dopasowana i przygotowana indywidualnie dla każdego chorego. Jej szczegóły konstrukcyjne miały być opracowywane na podstawie przedoperacyjnych pomiarów korzenia aorty chorego z wykorzystaniem obrazowych metod diagnostycznych. Konstrukcja miała być prosta i miała umożliwiać implantację HAB w pierścieniu aortalnym nawet o niewielkiej średnicy. Metoda wytwarzania protezy miała być stosunkowo prosta i powtarzalna. Z założenia miała być bioprotezą autologiczną – wykonaną z osierdzia chorego. Wykonana w warunkach operacyjnych nie wymagałaby konserwacji ani sieciowania pobranych tkanek. Taki zabieg zminimalizowałby ryzyko nie tylko odrzucenia implantu przez organizm chorego, ale również wystąpienia degradacji strukturalnej wydłużając jej żywotność. By w jak największym stopniu odzwierciedlić rzeczywisty model bioprotezy pierwsze badania *in vitro* przeprowadzono z wykorzystaniem bydlęcego worka osierdziowego.

Proteza HAB miała być uformowana z płaskiego arkusza osierdzia o charakterystycznym kształcie – Rys. 4.1.a, którego wymiary determinowała anatomia chorego. Odcinek *A* odpowiada $\frac{1}{3}$ obwodu naturalnego pierścienia zastawki aortalnej, długość odcinka *a* jest równa długości odcinka leżącego na ścianie aorty między dwoma połączeniami komisuralnymi. Odcinki *A* i *a* są od siebie oddalone o odległość *h* równą odległości pierścienia naturalnego chorego od STJ i są względem siebie równoległe. Równoległoboki opisane dwoma odcinkami *h*, odcinkiem *A* i *a* tworzą trzy płatki protezy. Są one odwrócone od siebie względem punktu łączącego dwa odcinki *A*. Na górnej krawędzi protezy, między odcinkami *a* leżą trzy odcinki *z*, stanowiące podstawę trójkątnych zakładek. Ich długość jest stała i wynosi 7 mm.



Rys. 4.1. Konstrukcja bioprotezy HAB [89]

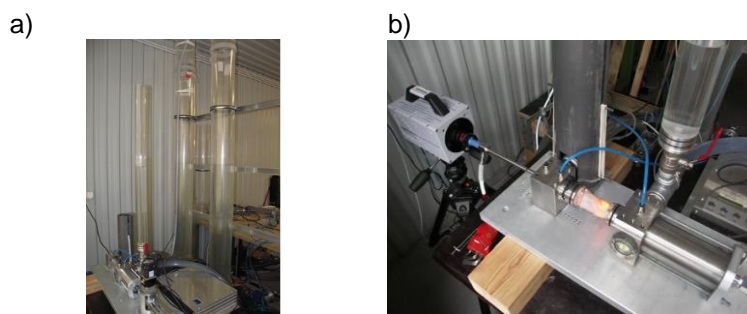
a) kształt wykroju, z którego się ją formuje, b) uformowana proteza w korzeniu aorty

Protezę HAB formuje się zszywając ze sobą dwa boki wykroju leżące na wysokości jednej z trójkątnych zakładek. Konstrukcja podzielonej zakładki uwzględnia naddatek materiału w miejscu zszywania, by zapewnić równą długość każdej z nich. Zszyty arkusz osierdzia przypomina lej, którego krawędź o mniejszej średnicy wszywana jest do pierścienia aortalnego szwem ciągłym lub szwami pojedynczymi. Górna krawędź wszywana jest,



po wcześniejszym uformowaniu zakładek w kształcie litery „T” – Rys. 4.1.b, w trzech miejscach, w których naturalnie występują połączenia komisuralne. Każda z zakładek zszyta jest ze ścianą aorty w dwóch punktach szwem pojedynczym, pionowym w kształcie litery „U”.

Pilotażowe badania in vitro przeprowadzono na trzech modelach protezy HAB z wykorzystaniem specjalnie w tym celu zaprojektowanego stanowiska obserwacyjno-pomiarowego – Rys. 4.2., które w sposób kontrolowany umożliwiło wytworzenie przepływu pulsacyjnego w zamkniętym obiegu.



Rys. 4.2. Stanowisko badawcze badań pilotażowych bioprotezy HAB [89]
a) widok ogólny, b) przestrzeń pomiarowa

Badania pilotażowe pozwoliły ocenić dynamikę bioprotezy HAB, potwierdziły skuteczność jej rozwiązania konstrukcyjnego i zakwalifikowały ją do kolejnego etapu – badań porównawczych. Protezę HAB wykonaną z bydlęcego worka osierdziowego umieszczono w świetle świńskiego naczynia tętniczego. Pod względem hemodynamicznym porównano ją z dwiema bezstentowymi bioprotezami dostępnymi wówczas na rynku medycznym – protezą 3F (ATS - Medtronic, Minneapolis, USA) oraz conduitem Shelhigh (Shelhigh™, No-React®). Proteza HAB wykazała funkcjonalność w pełnym zakresie fizjologicznych parametrów przepływu oraz konkurencyjną z porównywalnymi protezami efektywność, szczególnie dla szybko zmiennych warunków przepływu pulsacyjnego [90]. Analiza mikroskopowa przeprowadzona po badaniach zmęczeniowych wykazała zmiany struktury powierzchni osierdzia w strefach występowania różnych naprężeń, które mogłyby być przyczyną powstania degradacji strukturalnych protezy podczas jej pracy w organizmie.

Protezy zastawek są wykonywane z własnego worka osierdziowego chorego rzadko ze względu na trudność takich zabiegów. Dodatkowym warunkiem wykorzystania osierdzia do przeszczepów autologicznych jest odpowiedni jego stan – nie może być uszkodzone w wyniku przebytych chorób, czy wcześniejszych zabiegów, ani pokryte zbyt dużą ilością tkanki tłuszczowej. Proteza zastawki aortalnej o konstrukcji HAB spełnia swoją funkcję zaworu zwrotnego i pod względem hemodynamicznym można ją przyrównać do obecnych na rynku bioprotez bezstentowych. Wykonanie protezy HAB z BNC zamiast osierdzia chorego mogłoby uchronić ją od degradacji strukturalnych i spowodować, że byłaby bezkonkurencyjną protezą aortalną na rynku medycznym. Jej dostępność nie zależałaby od kondycji osierdzia chorego, a opracowanie indywidualnej geometrii zastawki jeszcze przed zabiegiem skróciłoby czas operacji.

Poddana szeregu modyfikacjom BNC szczepu *Gluconacetobacter xylinus E₂₅* wydaje się być biomateriałem, którego właściwości przemawiają za możliwością jej zastosowania jako materiału konstrukcyjnego protezy zastawki serca. Dodatkowo struktura tego polimeru jest zbliżona do kolagenu, który stanowi główny budulec płatków zastawki aortalnej. W ramach projektu współfinansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju, pt. „Przedkliniczne badania możliwości zastosowania oryginalnej, polskiej bionanocelulozy (BNC) w medycynie regeneracyjnej w aspekcie bioimplantów w kardiologii i chirurgii naczyniowej” o akronimie KARDIO-BNC (PBS2/A7/16/2013) przeprowadzono serie prób badawczych. Wśród celów tych prób należy wymienić weryfikację możliwości zastosowania BNC jako materiału konstrukcyjnego protezy HAB. Model protezy zastawki umieszczono w wypreparowanej aorcie świńskiej i zamocowano w przestrzeni pomiarowej stanowiska obserwacyjno-pomiarowego w celu sprawdzenia jego funkcjonalności. Już pierwsze pulsacje przepływu zerwały materiał BNC w miejscach występowania największych naprężeń konstrukcyjnych – Rys. 4.3 – na szwie łączącym protezę zastawki z protezą naczyniową oraz w dwóch połączeniach komisuralnych.



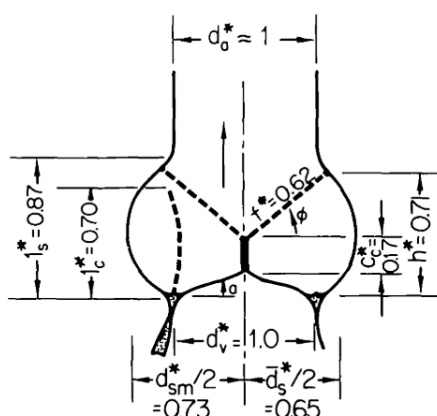
Rys. 4.3. Proteza konstrukcji HAB wykonana z BNC po próbie badawczej [91]

Maksymalne naprężenia konstrukcyjne występujące w naturalnym środowisku pracy zdrowej zastawki aortalnej nie przekraczają 350 kPa [92][93]. Wytrzymałość BNC na rozciąganie zależna jest od jej struktury i dla niesuszonej BNC średnio wynosi $4,56 \pm 0,98$ MPa. Poddając modyfikacji materiał BNC można go wzmocnić podwyższając wytrzymałość na rozciąganie nawet kilkukrotnie, jednak połączenia implantu ze ścianą naczynia nadal narażone byłyby na wystąpienie zbyt wysokiego stanu naprężeń, przekraczających możliwości BNC. Mogłoby to przyczynić się do osłabienia struktury ściany aorty czy nawet jej degradacji. By umożliwić zastosowanie BNC jako materiału protezy zastawki aortalnej należy poddać modyfikacji geometrycznej model konstrukcyjny protezy HAB.

Oprócz ww. projektu badawczo-rozwojowego jak dotąd nie są znane opracowania opisującego jakiegokolwiek badania przeprowadzone nad konstrukcją protezy zastawki serca wykonanej z BNC.

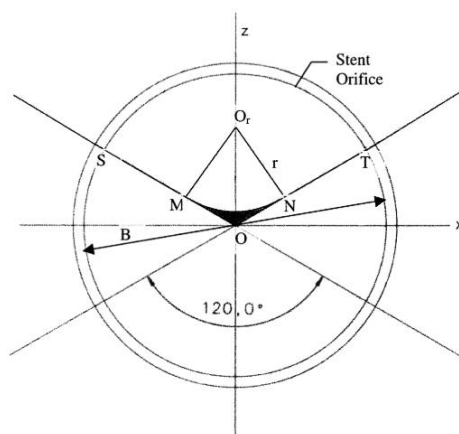
5. MODEL GEOMETRYCZNY SUBSTYTUTU ZASTAWKI AORTALNEJ

By dokonać oceny wpływu różnych modeli bioprotez zastawek aortalnych na charakter przepływu przez nie należy wziąć pod uwagę nie tylko rodzaj protezy oraz rodzaj materiału, z którego została wykonana, ale również jej konstrukcję. Konstrukcja bioprotez zastawek aortalnych obecnie dostępnych na rynku jest zbliżona do natywnych zastawek serca, co najprawdopodobniej wynika ze ściśle określonych warunków środowiska ich pracy. Pierwszy opis parametryczny ludzkiej zastawki aortalnej opracowano na podstawie przeprowadzonych badań z wykorzystaniem odlewanych pod ciśnieniem form silikonowych – Rys. 5.1 [94]. Autorzy zaprezentowali charakter zmian wymiarów geometrycznych zastawki aortalnej człowieka w funkcji ciśnienia, zgodnie z cyklem pracy serca. Ich opracowania są podstawą opisu geometrycznego modeli innych badaczy [95]–[98].



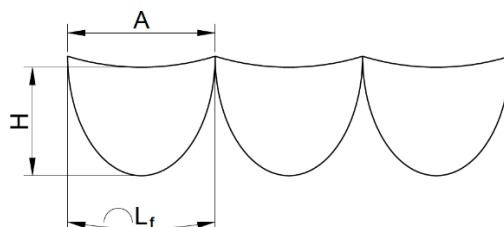
Rys. 5.1. Parametryczny opis geometrii zastawki aortalnej wg Swansona i Clarka [94]

Autorzy poddali analizie kierunek zmian parametrów geometrycznych podczas różnych etapów cyklu pracy zastawki. Sformułowali zależności konstrukcyjne i strukturalne wynikające z tego jaką pełni ona funkcję w określonym środowisku jej pracy jakim jest organizm ludzki. Mając na uwadze główne wymagania determinujące funkcjonalność substytutu zastawki aortalnej, w literaturze branżowej, publikuje się różne rozwiązania konstrukcyjne. Jednym z nich jest zaprezentowany przez kanadyjskich badaczy opis przebiegu wolnego brzegu płątka – Rys. 5.2. Opracowana konstrukcja ma zapewniać całkowitą szczelność, również w obszarach komisuralnych, efektywną koaptację płatków wzdłuż wolnego brzegu, występowanie minimalnych naprężeń konstrukcyjnych oraz ma minimalizować ryzyko odkształcenia konstrukcji z upływem czasu. Kształt wolnego brzegu jednego z trzech płatków naukowcy opisują za pomocą łuku wyznaczającego przebieg dwóch, stycznych do tego łuku prostych.



Rys. 5.2. Kształt wolnego brzegu płątka opisany za pomocą łuku MON o promieniu r wyznaczającego przebieg dwóch prostych SM i TN [99]

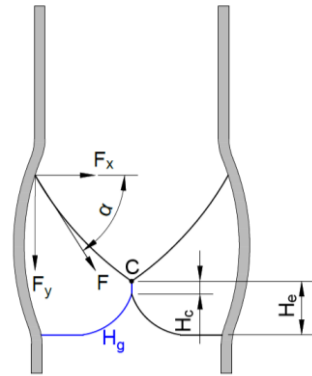
Zastawka aortalna nie jest symetryczna – płatek bezwieńcowy jest większy od prawo- i lewowieńcowego. Wynika to z obecności ujęć naczyń wieńcowych w zatokach aorty wstępującej, które redukują obciążenie konstrukcji zastawki podczas jej pracy. Płatek lewowieńcowy jest najmniejszy w 97,5% przypadkach [100] – pod względem powierzchni, długości wolnego brzegu oraz grubości [101]. Często, w celu zastosowania uproszczeń obliczeniowych, asymetria płatków i odpowiadających im zatok jest pomijana, dlatego modeluje się 1/6 zastawki, ignorując tym samym asymetryczne odkształcenia podczas nieliniowej analizy dynamicznej [102]. Geometria płatków, zarówno zastawki jak jej substytutów, najczęściej opisywana jest z wykorzystaniem parametrów takich jak długość wolnego brzegu, odległość międzykomisuralna i wysokość płątka - Rys. 5.3.



Rys. 5.3. Schemat trzech płatków zastawki z uwzględnionymi wymiarami: H – wysokość płątka, A – odległość komisuralna, L_f – długość wolnego brzegu

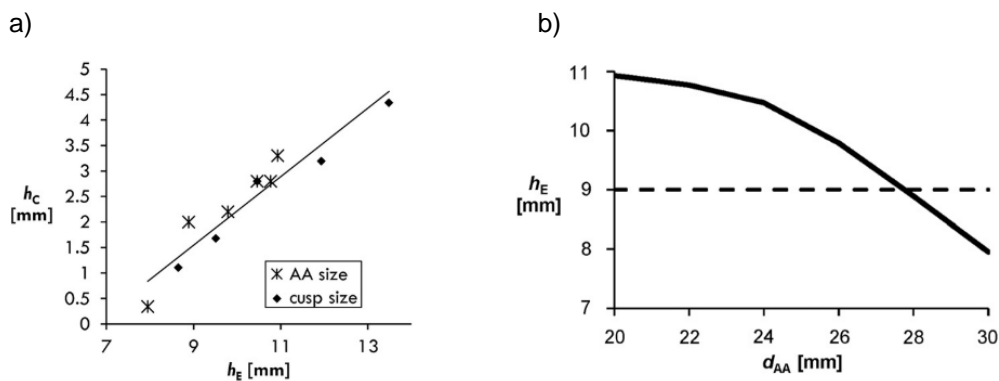
Obciążenia, na jakie narażona jest zastawka aortalna, podczas swojej pracy, przenoszone są głównie przez miejsca wszycia do ściany aorty – punkty komisuralne. Oznacza to, że im większe ugięcie płątka (w chwili gdy zastawka jest zamknięta) – czyli im większy kąt nachylenia wolnego brzegu (α , Rys. 5.4), tym mniejsze obciążenie konstrukcji w tych punktach. Na etapie projektowania konstrukcji substytutu zastawki aortalnej należy uwzględnić charakter pracy implantu. Redukcja miary kąta α może zmniejszyć obciążenie komisur w punktach wszycia protezy do naczynia. Można tego dokonać zmniejszając wysokość protezy lub oddalając punkt styku wolnych brzegów płatków (pkt C Rys. 5.4) od płaszczyzny pierścienia aortalnego. Położenie tego punktu zależne jest również od sztywności materiału konstrukcyjnego protezy. Jego odległość od płaszczyzny pierścienia aortalnego, zwana wysokością efektywną – H_e (Rys. 5.4), określana jest jednym

ze wskaźników prawidłowego funkcjonowania zastawki aortalnej [103],[104]. H_e jest parametrem możliwym do określenia również po implantacji – za pomocą echokardiografii. Na podstawie przeprowadzonych, na niespełna 800 osobach (130 zdrowych i 650 po zabiegach naprawczych zastawki aortalnej), badaniach obrazowych wyznaczono, że $H_e \geq 9$ mm jest dobrą prognozą właściwej hemodynamiki protezy [105].



Rys. 5.4. Schemat ułożenia płatków zastawki w aorticie, podczas rozkurczu serca, z uwzględnieniem siły F i jej składowych F_x i F_y , występującej w punkcie komisuralnym; α – miara kąta nachylenia wolnego brzoza płatka, C – punkt styku płatków, H_g – wysokość geometryczna, H_e – wysokość efektywna, H_c – wysokość koaptacji płatka

Wysokość geometryczna płatka (H_g , Rys. 5.4) jest odległością środka wolnego brzoza płatka od punktu leżącego na pierścieniu aortalnym, oddalonego na tę samą odległość od dwóch, sąsiadujących komisur. Pierwsze analizy modelu geometrycznego ludzkiej zastawki aortalnej wykazały, że miara H_g stanowi 75÷80% miary średnicy pierścienia [106]. Wysokość geometryczna i efektywna realnie wpływają na wielkość płaszczyzny koaptacji płatków. Przeprowadzone symulacje komputerowe [107], wykorzystujące metodę FSI (ang. *Fluid Structure Interaction*) wskazują na niemal liniową korelację pomiędzy wysokością efektywną a wysokością koaptacji zastawki aortalnej (a Rys. 5.5), której miara zależy również od średnicy pierścienia aortalnego – b Rys. 5.5 [108].



Rys. 5.5. Zależności zmian parametrów geometrycznych zastawki aortalnej:
a) wysokości koaptacji h_c od wysokości efektywnej h_e [107] oraz
b) wysokości efektywnej h_e od miary średnicy pierścienia aortalnego d_{AA} [108]

Miara wysokości koaptacji H_c wpływa na wielkość naprężeń występujących w punktach komisuralnych podczas pracy protezy – im jest ona większa, tym naprężenia mniejsze [107]. Wiąże się to bezpośrednio z trwałością implantu.

Wpływ miary wysokości protezy zastawki na wielkości wskaźników służących do oceny jej pracy wykazano m.in. podczas badań in vitro dwóch modeli protez stentowych Edwards Lifesciences Corporation [109]. Model Perimount Magna o wysokości 16 mm osiąga niezależnie od pojemności wyrzutowej (SV) większe pole otwarcia (EOA) niż Perimount Magna Ease, o wysokości równej 15 mm. Wyższy model szybciej się otwiera i zamyka. Kinematyka ruchu płatków obu modeli różni się.

Wpływ zmian parametrów geometrycznych protez zastawek aortalnych na ich hemodynamikę, a co za tym idzie rozkład naprężeń konstrukcyjnych podczas pracy, można określić na podstawie szeroko prowadzonych analiz obliczeniowych [111][112]. Niewątpliwie zoptymalizowana konstrukcja podnosi efektywność pracy protezy, co może przełożyć się na jej żywotność. Złożoność ruchu konstrukcji protez zastawek aortalnych podczas pracy determinuje wielkość wymagań, jakie się im stawia w celu zapewnienia im jak najdłuższej funkcjonalności. Dlatego też obecne prace badawcze najczęściej dotyczą dostosowania konstrukcji protezy do wybranego materiału, który z założenia ma być odporny na procesy degradacyjne.

6. PODSUMOWANIE I TEZA PRACY

W starzejącym się społeczeństwie choroby układu sercowo – naczyniowego występują coraz częściej, a obecnie są już najpowszechniejszą przyczyną zgonów na świecie. W konsekwencji liczba implantowanych protez zastawek z roku na rok rośnie i jest to najczęstsza forma leczenia nabytych i wrodzonych chorób zastawek. Decyzja o implantacji biologicznej lub mechanicznej protezy opiera się na akceptacji ich ograniczeń i niedoskonałości oraz podjęciu doboru po dokonanej indywidualnej ocenie wielu czynników takich jak szacowana długość życia chorego, jego bezpieczeństwo, możliwość wdrożenia leczenia przeciwzakrzepowego oraz jego personalne preferencje. Jako, że na podstawie aktualnych wyników badań można wnioskować, że wybór protezy ma niewielki wpływ na przeżycie po 15 latach od implantacji, zastąpienie chorej zastawki bioprotezą wydaje się być rozsądną alternatywą dla młodych ze względu na mniejsze ryzyko udaru oraz występowania krwawień w porównaniu do protez mechanicznych. Stale rosnąca długość życia naraża jednak szczególnie młodych chorych na kilkukrotne reoperacje, dlatego pożądanym jest opracowanie bioprotez, które raz implantowane choremu nie będą wymagały wymiany.

Zastosowanie protezy bezstentowej niesie za sobą wiele korzyści, jak również realne trudności. Ich konstrukcje w porównaniu z protezami stentowymi zapewniają znikomy gradient przezastawkowy i pod względem hemodynamicznym zbliżony do naturalnego przepływu. Turbulencje przepływu krwi u wylotu lewej komory, obserwowane u chorych z protezą stentową, nie są obecne w naturalnych warunkach pracy zastawki aortalnej. Przepływ przez protezy bezstentowe jest laminarny i towarzyszą mu charakterystyczne prądy wirowe w okolicach zatok Valsalvy, które odgrywają istotną rolę w zamykaniu protezy. Te optymalne warunki pracy nie narażają konstrukcji protezy na oddziaływanie sił wynikających z przepływu turbulentnego, a tym samym zmniejszają ryzyko wystąpienia degradacji strukturalnych. Jest to realny czynnik determinujący trwałość substytutu. Trudność implantacji jaką niesie za sobą bezstentowa konstrukcja oraz różnorodność technik w zależności od modelu wydłużają jednak czas zabiegu co bezwzględnie staje się zagrożeniem dla chorego.

Ograniczona trwałość bioprotez prowadząca do utraty funkcji jest ich największą wadą. W dużej mierze oprócz czynników indywidualnych na trwałość oraz właściwości hemodynamiczne protez biologicznych wpływają dwa mechanizmy. Pierwszy z nich związany jest z zastosowanym materiałem i może prowadzić do degradacji protezy i ostatecznie do zwapnień. Drugi mechanizm wiąże się z warunkami pracy protezy, które ściśle zależne są od konstrukcji. Obecność dużych naprężeń oraz niefizjologicznych napięć prowadzi do osłabienia struktury, mikrourazów i pęknięć. Ingerencja w oba mechanizmy pozwoli udoskonalić dostępne na rynku rozwiązania.

Właściwości BNC umożliwiają zastosowanie jej jako materiału na implanty w układzie sercowo-naczyniowym. Właściwa kontrola procesu produkcyjnego – warunków hodowli oraz modyfikacja uzyskanego hydrożelu umożliwi wytworzenie materiału

o właściwościach mechanicznych zbliżonych do właściwości płatków zastawek serca. BNC jest nietoksyczna, niedrażniąca, hypoalergiczna i po prostym oczyszczeniu nie zawiera żadnych grup funkcyjnych innych niż grupy hydroksylowe, co teoretycznie chroni ją przed zwapnieniem. Przeprowadzone badania in vitro i in vivo wykazały, że implanty z BNC nie wywołują reakcji będącej oznaką odrzucenia – mówi się o niej, że jest genotoksyczna. W badaniach in vitro, w sąsiedztwie takich implantów nie zauważono zwłóknień czy oznak infekcji, natomiast uzyskano dobrą integralność tkanki łącznej biorcy ze strukturą BNC [79]. Obecnie BNC jest zaakceptowana przez FDA jako bioimplant uzupełniający ubytki opony twardej pokrywającej mózgowie, wynikające ze szkody operacyjnej [110]. Nanoceluloza bakteryjna wydaje się być więc właściwym materiałem konstrukcyjnym protezy zastawki aortalnej.

Model bezstentowej protezy zastawki aortalnej typu HAB jest w pełni funkcjonalny i efektywny, co potwierdzono analizą wyników pilotażowych i porównawczych badań zmęczeniowych. Jego trwałość niestety uwarunkowana jest właściwościami materiału konstrukcyjnego, które w przypadku tkanek odzwierzęcych w trakcie pracy protezy mogą ulec zmianie. Przeprowadzone badania pilotażowe potwierdzają, że funkcjonalność protezy HAB jest ściśle zależna od zastosowanego materiału konstrukcyjnego. Zastosowanie bydłęcego osierdzia skraca żywotność protezy. Kolejne serie badań in vitro mają ukierunkować zmiany w geometrii protezy by umożliwić zastosowanie BNC.

Zastawka serca pełni rolę zaworu zwrotnego, dlatego o jej funkcjonalności decyduje wielkość przepływu wstecznego, który określany jest za pomocą diagnostycznych metod obrazowych. Szczelność protezy zastawki uwarunkowana jest wielkością płaszczyzny styku płatków w chwili napełniania lewej komory, dlatego w modelach geometrycznych wyróżnia się wysokość tej płaszczyzny. Pomiar wysokości koaptacji płatków protezy HAB podczas jej pracy jest utrudniony, ale rzeczywista jej miara zależy m.in. od względnego położenia komisur i punktu leżącego na środku wolnego brzegu płatka, dlatego postawiono tezę:

Stosunek miar wysokości geometrycznej i funkcjonalnej płatka protezy zastawki aortalnej HAB wykonanej z nanocelulozy bakteryjnej wpływa na jej efektywność i funkcjonalność.

7. CEL I ZAKRES PRACY BADAWCZEJ

Celem przeprowadzonych prac badawczych była modyfikacja konstrukcji protezy HAB umożliwiającą jej wykonanie z BNC. W szczególności zmodyfikowana konstrukcja protezy zapewnić miała spełnienie wymagań wynikających z właściwości mechanicznych BNC. Modyfikacji konstrukcji protezy HAB dokonano na podstawie analizy wyników przeprowadzonych badań *in vitro*. Istotnym założeniem było zachowanie tych cech konstrukcyjnych protezy HAB, które determinują jej wysoką efektywność, wyróżniającą ją pozytywnie w porównaniu do modeli dopuszczonych do zastosowań klinicznych. Zatem decydujący wpływ na kierunek wprowadzonych zmian konstrukcyjnych miał wynik dokonanej oceny efektywności i funkcjonalności modyfikowanych modeli protezy. Oparto ją na przeprowadzonej analizie przebiegu zmian wskaźników oraz obserwacji dynamiki pracy protez. Oceny dokonywano dla każdego egzemplarza danego modelu poddanego badaniom *in vitro*. Analizowano wzajemne relacje pomiędzy zmianami wielkości parametrów hydrodynamicznych medium roboczego, miarą pola otwarcia protezy oraz wielkością interwału czasowego reakcji konstrukcji na okresowo zmienne warunki jej pracy.

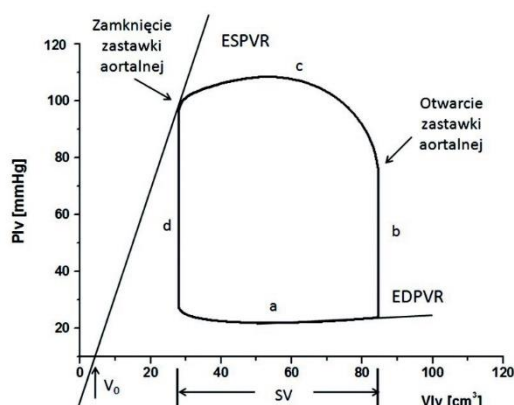
Badania przeprowadzono w laboratorium Zespołu Inżynierii Medycznej w Centrum Techniki Okrętowej S.A. (CTO S.A.) w Gdańsku. Analizie poddano trzy modele konstrukcyjne protezy zastawki aortalnej, których budowa uwzględniała kolejne modyfikacje geometryczne kolejno proponowane w toku realizacji prób *in vitro*. W celu wykazania kierunku wpływu wprowadzonych modyfikacji badania przeprowadzono dla różnych wymiarów każdego modelu – po minimum dwie próby dla egzemplarza danego modelu o określonej średnicy nominalnej z założonego zakresu wymiarów. Zakres wymiarów nominalnych dobrano na podstawie dokumentacji technicznej udostępnionej przez producentów bioprotez zastawek aortalnych.

Stanowisko badawcze, na którym przeprowadzono próby zostało zaprojektowane i wykonane w Zakładzie Badawczo-Rozwojowym CTO S.A. Badania *in vitro* przeprowadzono w ramach zadań oznaczonych 9/2.3 i 10/2.4 pakietu PZ2 projektu, współfinansowanego ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju, o akronimie KARDIO-BNC, pt. „Przedkliniczne badania możliwości zastosowania oryginalnej, polskiej bionanocelulozy (BNC) w medycynie regeneracyjnej w aspekcie bioimplantów w kardiochirurgii i chirurgii naczyniowej” o numerze PBS2/A7/16/2013. Modele badawcze wykonano z BNC, której próbki przygotowano zgodnie ze standardami farmaceutycznymi w firmie Bowil Biotech.

8. BADANIA IN VITRO

By dokonać oceny efektywności i funkcjonalności jakiegokolwiek modelu badawczego należy poddać go działaniu czynników, które w jak największym stopniu umożliwią odzwierciedlenie rzeczywistego środowiska funkcjonowania tego modelu. Charakter pracy zarówno naturalnej zastawki aortalnej jak i zastępującej ją protezy uwarunkowany jest m.in. pulsacyjnym przepływem krwi przez lewą komorę serca.

Cykl pracy serca można podzielić na kilka faz, w trakcie których dochodzi do zmiany wartości wielkości fizykalnych opisujących przepływ krwi. Okres między zamknięciem zastawki przedsionkowo-komorowej, a otwarciem zastawki tętniczej, np. aortalnej nazywa się skurczem izowolumetrycznym (IVCT – ang. *isovolumetric contraction time*). W trakcie jego trwania wszystkie zastawki serca są zamknięte, a objętość komór jest stała. Zastawka aortalna otwiera się, gdy w wyniku skurczu komory ciśnienie w lewej komorze serca swą wartością przewyższy ciśnienie w aorcie – jest to ok. 8 kPa (60 mmHg). Wówczas rozpoczyna się faza wyrzutu (ET – ang. *ejection time*), która kończy się wraz z zamknięciem zastawek tętniczych. Zamknięcie zastawki aortalnej następuje w warunkach ciśnienia ok. 10,7 kPa (80 mmHg) i rozpoczyna kolejną fazę – rozkurcz izowolumetryczny (IVRT – ang. *isovolumetric relaxation time*). IVRT kończy się w chwili otwarcia zastawek przedsionkowo-komorowych – gdy ciśnienie w komorach osiągnie wartość ciśnienia w przedsionkach. Komory w dalszym ciągu rozkurczają się, w wyniku czego dochodzi do ich spontanicznego napełniania się. Gdy ciśnienie w komorach i przedsionkach wyrówna się następuje skurcz przedsionków dopełniający komorę dodatkową objętością krwi. Od tego momentu cały cykl się powtarza. Na Rys. 8.1. przedstawiono w formie wykresu zmianę ciśnienia z uwzględnieniem momentu otwarcia i zamknięcia zastawki aortalnej w zależności od zmiany objętości krwi w komorze serca.



Rys. 8.1. Pętla pracy komory serca (a-napełnianie, b-IVCT, c-wyrzut, d-IVRT, EDPVR-charakterystyka napełniania, ESPVR-charakterystyka opróżniania, V_0 -objętość spoczynkowa komory, SV-wyrzut jednostkowy) [113]

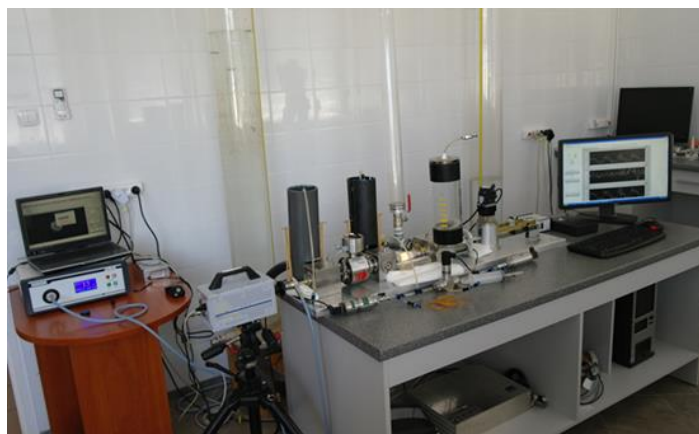
Jeden cykl pracy zastawki aortalnej trwa ok. 0,8 s. Czas ten skraca się podczas maksymalnego wysiłku u młodego człowieka nawet do 0,3 s [114], a w spoczynku może wydłużyć się do 1,5 s przy braku żadnych dolegliwości [115]. Gdy serce człowieka

wykonuje ok. 70 uderzeń/min skurcz komór (IVCT + ET) trwa przez ok. $\frac{1}{3}$ czasu trwania cyklu, natomiast ich rozkurcz (IVRT + spontaniczne napełnianie LV) przez ok. $\frac{2}{3}$. Objętość krwi jaką lewa komora wyrzuca do aorty podczas jednego skurczu zależy od masy ciała. Średnio wynosi ona ok 70 cm^3 , choć niektóre źródła wskazują na wyższe wartości – $95 \pm 14 \text{ cm}^3$ [116].

Zrealizowano 12 serii prób badawczych trzech modeli geometrycznych protezy zastawki aortalnej konstrukcji HAB umieszczonych w wypreparowanym odcinku świńskiej aorty. Badania przeprowadzono na stanowisku obserwacyjno-pomiarowym umożliwiającym symulację przepływu zbliżonego do przepływu krwi u wylotu lewej komory serca. Analiza zmian dynamiki pracy badanych modeli oraz zarejestrowanych parametrów przepływu umożliwiły dokonanie oceny ich efektywności i funkcjonalności w warunkach zbliżonych do warunków pracy naturalnej aortalnej zastawki serca.

8.1. Stanowisko badawcze

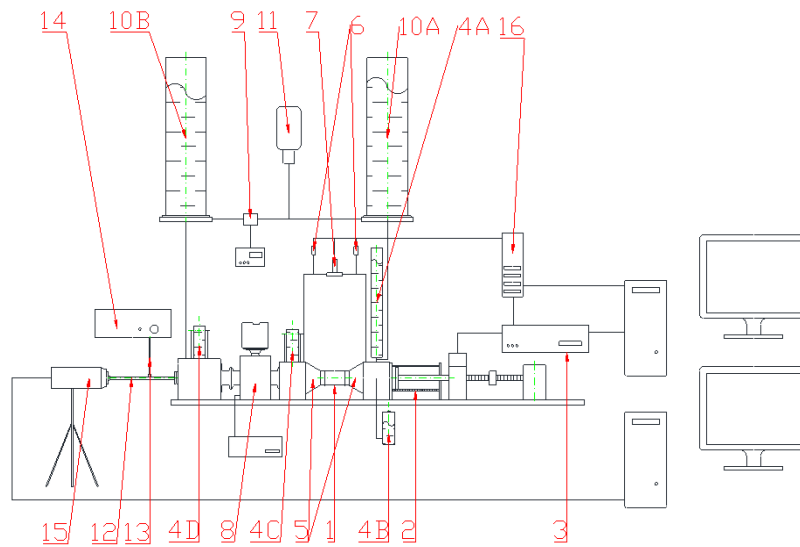
Stanowisko do testowania protez zastawek serca przedstawiono na Rys. 8.3. Przepływ pulsacyjny przez umieszczony w przestrzeni pomiarowej 1 model badawczy zapewnia pozioma pompa tłokowa 2, której sterowanie realizowane jest przez precyzyjny serwonapęd Mitsubishi, pracujący w układzie z zamkniętą pętlą regulacji położenia tłoka. Wytworzenie przepływu pulsacyjnego o różnej charakterystyce umożliwia sterownik mikroprocesorowy 3 pompy tłokowej. Istnieje możliwość modyfikacji okresu, amplitudy oraz smukłości sygnału referencyjnego regulatora, co przekłada się na czas trwania cyklu pracy badanego modelu protezy zastawki oraz objętość wyrzutową medium w tym czasie.



Rys. 8.2. Stanowisko obserwacyjno-pomiarowe do testowania modeli zastawek serca

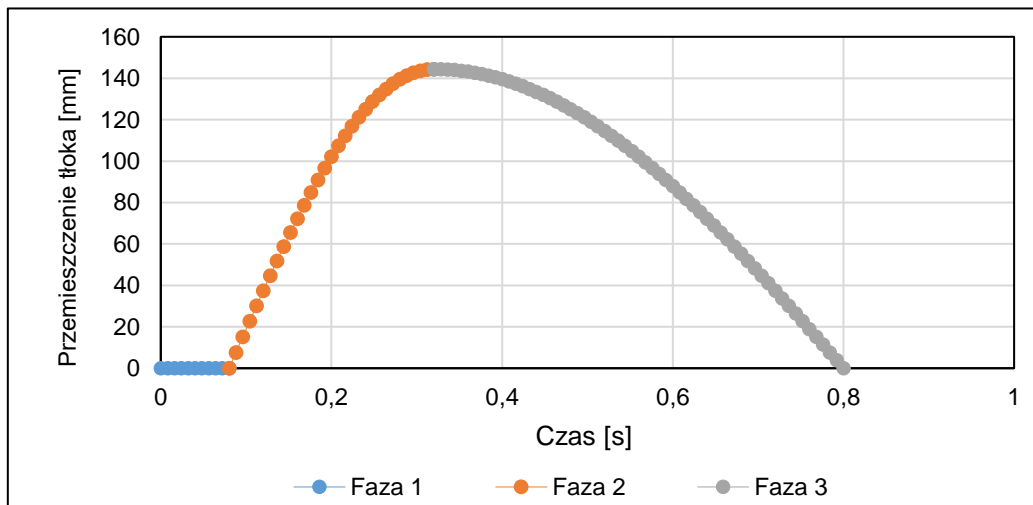
Na wlocie do cylindra pompy tłokowej, tuż za zbiornikiem 4A znajduje się dyskowa zastawka mechaniczna Medtronic odpowiadająca naturalnej zastawce przedsionkowo-komorowej. Ten zawór zwrotny umożliwia napełnienie komory do zadanej objętości, a jego zamknięcie po ukończeniu przez tłok fazy 2. gwarantuje jej niezmiennosc. Elastyczne zbiorniki 4A i 4B zapewniają podatność układu symulując tym samym elastyczność jam serca, odpowiednio lewego przedsionka i lewej komory. Nadmierna

sztywność układu znacząco wpłynęłaby na przebieg (zwłaszcza amplitudę) zmian ciśnienia zmieniając jego charakter oraz na dynamikę pracy badanej protezy. Mogłoby to doprowadzić do przeciążenia systemu napędowego pompy tłokowej.



Rys. 8.3. Schemat stanowiska obserwacyjno-pomiarowego:

1 – przestrzeń pomiarowa; 2 – pompa tłokowa; 3 – sterownik pompy tłokowej 2; 4A-D – zbiorniki regulacyjne; 5 – króćce; 6 – przetworniki ciśnienia bezwzględnego; 7 – przetwornik ciśnienia różnicowego; 8 – przepływomierz elektromagnetyczny; 9 – przepływomierz ultradźwiękowy; 10A-B – zbiorniki; 11 – pompa zębata; 12 – endoskop; 13 – źródło światła LED; 14 – światłowód; 15 – kamera; 16 – sterownik systemu CompactRIO.



Rys. 8.4. Wykres przemieszczenia tłoka pompy wymuszającej przepływ pulsacyjny medium roboczego dla przykładowych parametrów

Ruch tłoka pompy tłokowej odbywa się w trzech fazach – Rys. 8.4.:

- przez pierwsze 10% czasu trwania cyklu tłok spoczywa,
- przez kolejne 30% czasu trwania cyklu tłok porusza się ze zmienną prędkością, przy czym przebieg zmienności prędkości w czasie opisuje krzywa sinusoidalna. W tej fazie cyklu następuje wyrzut medium w kierunku przestrzeni pomiarowej,

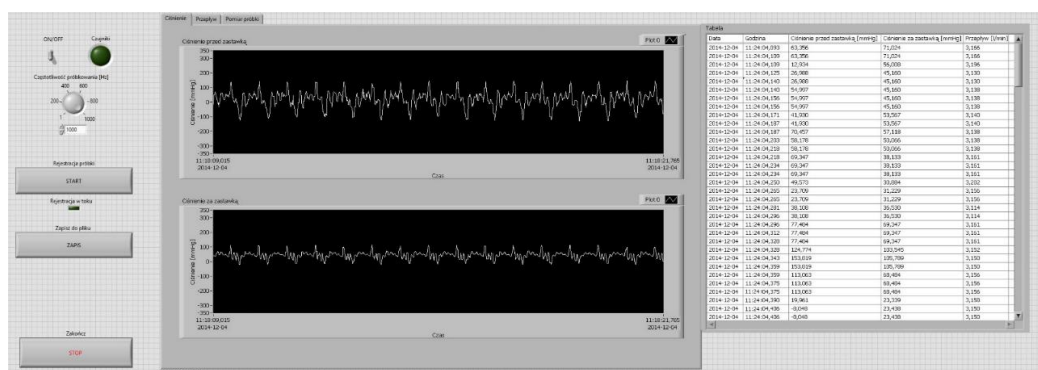
- po osiągnięciu punktu zwrotnego tłok wraca do położenia wyjściowego poruszając się ze zmienną prędkością, przy czym przebieg zmienności prędkości w czasie opisuje również krzywa sinusoidalna.

Przestrzeń pomiarowa 1 znajdująca się tuż za wylotem z cylindra pompy tłokowej wyposażona jest w wymienne króćce 5 umożliwiające zamocowanie modelu badawczego o różnej średnicy nominalnej. Przed wylotem z cylindra pompy tłokowej oraz za króćcem wylotowym znajdują się dwa punkty pomiaru ciśnienia zaopatrzone w przetworniki 6. Ich zakres pomiarowy wynosi $0 \pm 0,05$ MPa. Równolegle, za pomocą przetwornika 7 dokonywany jest pomiar różnicy ciśnienia między wlotem, a wylotem badanej protezy zastawki. Zakres pomiarowy różnicowego przetwornika ciśnienia 7 wynosi $0 \pm 0,025$ MPa. Stanowisko badawcze wyposażone jest w dwa punkty pomiaru objętościowego natężenia przepływu. Pierwszy – elektromagnetyczny przepływomierz 8 znajduje się tuż za zbiornikiem 4C, drugi – przepływomierz 9 dokonuje pomiaru metodą ultradźwiękową i usytuowany jest za zbiornikiem 10B. Poprawność działania wszystkich urządzeń pomiarowych przed rozpoczęciem badań *in vitro* została sprawdzona w certyfikowanych instytucjach. Zbiorniki 4C i 4D symulują efekt elastyczności naczyń tętnicznych. Są wykonane z plastycznego materiału polimerowego, a ich konstrukcja umożliwia kontrolowaną regulację stopnia elastyczności układu, szczególnie w części odpływowej. Każdy z nich ma postać elastycznego mieszka ograniczonego sztywną ścianką górną połączoną w elastyczny sposób z podstawą. Zmiana sztywności tego połączenia odpowiada zmianie wartości oporu naczyniowego.

Medium robocze krąży w zamkniętym układzie stanowiska pomiarowego przy zachowaniu stałej różnicy ciśnienia między wlotem a wylotem badanej protezy zastawki, co determinuje charakter jej pracy. Poziom medium w zbiorniku 10A odpowiada ciśnieniu napełniania lewej komory serca, w zbiorniku 10B – ciśnieniu w aorcie. Stałe objętościowe natężenie przepływu przy założonej różnicy ciśnienia zapewnia pompa zębata 11. Jest ona napędzana silnikiem prądu zmiennego, sterowanym przetwornikiem częstotliwości. Sterowanie pompą zębatą zachodzi za pomocą potencjometru sterownika regulującego prędkość obrotową wału silnika na podstawie odczytu wskazań dwóch przepływomierzy – 8 i 9 oraz miary wysokości słupa cieczy w zbiornikach 10A i 10B. Objętościowe natężenie przepływu przez badaną protezę powinno być tożsame z objętościowym natężeniem przepływu przez pompę zębatą. Wszystkie próby badawcze przeprowadzono z wykorzystaniem wody o temperaturze pokojowej.

Stanowisko pomiarowe wyposażone jest w tor wizyjny umożliwiający obserwację pracy badanego modelu w czasie rzeczywistym. Składa się on z endoskopu medycznego 12, źródła światła LED 13 oraz światłowodu 14. Kamerą Photron Fastcam SA3 model 120K-M1, oznaczoną na Rys. 8.3. numerem 15, rejestrowano obraz z częstością 500 klatek/s. Umożliwiło to późniejszą analizę dynamiki konstrukcji protezy w przepływie pulsacyjnym.

Do akwizycji danych pomiarowych z przetworników ciśnienia oraz przepływomierzy wykorzystano programistyczne środowisko National Instruments wykorzystujące graficzny język programowania LabView. Dane przetwarzane są w systemie CompactRIO sterownika 16, co umożliwia ich rejestrację przy jednolitej podstawie czasu. Istnieje możliwość stałej kontroli zmian mierzonych parametrów przepływu w graficznej postaci wykresów oraz ich rejestracji w wybranej chwili – Rys. 8.5. Opracowane oprogramowanie umożliwia kontrolowany wybór funkcji związanych z akwizycją danych, takich jak zmiana częstotliwości próbkowania w czasie w zakresie od 1÷1000 Hz, czy zapis próbki do pliku zewnętrznego.



Rys. 8.5. Frontowy panel oprogramowania z widocznymi przebiegami sygnałów w funkcji czasu oraz tabelą zarejestrowanych sygnałów

We wszystkich pomiarach sygnały próbkowano z częstotliwością 200 Hz. Oprogramowanie dodatkowo wyposażone jest w funkcję inicjacji nagrywania obrazu przez kamerę. Długość nagrania zależy od ustawień kamery, do których dostęp umożliwia oprogramowanie Photron FastCam Viewer.

8.2. Metodyka badań *in vitro*

Przeprowadzono 12 prób badawczych dla różnych modeli zastawki HAB, zakwalifikowanych do etapu analizy oraz oceny ich efektywności i funkcjonalności. Każda z prób polegała na obserwacji pracy modelu oraz rejestracji obrazu tej pracy i mierzonych parametrów przepływu w różnych warunkach. Każdą próbę przeprowadzono zgodnie z opracowaną procedurą, którą można podzielić na poszczególne etapy:

- montaż modelu badawczego w przestrzeni pomiarowej stanowiska;
- wypełnienie stanowiska badawczego medium roboczym;
- odpowietrzenie układu;
- uruchomienie pompy tłokowej i ponowne odpowietrzenie;
- regulacja pracy pompy zębatej;
- ustalenie oporów łożyska naczyniowego;
- ewentualna korekcja ciśnienia w części aortalnej za pomocą zmiany słupa medium w zbiorniku 10B;
- ustalenie położenia płaszczyzny wyznaczenia geometrycznego pola otwarcia protezy;

- rejestracja i zapis pomiarów oraz obrazu pracy modelu;
- kolejne serie pomiarowe dla różnych warunków przepływu;
- praca modelu przez 20 000 cykli dla określonych parametrów;
- powtórna rejestracja pomiarów oraz obrazu pracy modelu;
- demontaż modelu z przestrzeni pomiarowej;
- ocena makroskopowa modelu;
- analiza pomiarów oraz obrazu pracy protezy.

Stanowisko badawcze, po umieszczeniu modelu w przestrzeni pomiarowej, wypełniano medium roboczym. Sposób napełnienia układu zapewniał wstępną różnicę ciśnienia między wlotem a wylotem badanej protezy wymuszającą jej zamkniętą pozycję wyjściową. Wielkość ciśnienia przed protezą zawierała się w przedziale ciśnienia rozkurczowego lewej komory (Tabela 8.1.), co ustalano poziomem medium w zbiorniku 10A (Rys. 8.3.). Poziom medium w zbiorniku 10B ustalano tak, by wytworzyć wielkość ciśnienia odpowiadającego wartości ciśnieniu w aorcie. Ustawieniami pompy zębatej 11 utrzymywano te wartości na stałym poziomie.

Tabela 8.1. Prawidłowe wartości ciśnień [1]

Miejsce pomiaru	Rodzaj ciśnienia	Zakres normy [kPa]	Zakres normy [mmHg]
Lewa komora	Skurczowe	13,3-18,7	100-140
	Rozkurczowe	0,4-1,6	3-12
Aorta	Skurczowe	13,3-18,7	100-140
	Rozkurczowe	8-12	60-90
	Średnie	9,3-14	70-105

Podczas napełniania układu oraz tuż po uruchomieniu pompy tłokowej przeprowadzono procedurę odpowietrzenia. W tym celu stanowisko badawcze wyposażono w zawory odpowietrzające połączone ze zbiornikami 4B, 4C i 4D. Prawidłowe odpowietrzenie układu zapewnia niezakłócone działanie przetworników ciśnienia i przepływomierzy oraz umożliwia obserwację pracy modelu badawczego.

Próbę badawczą stanowi seria pomiarów dla ustalonych warunków przepływu oraz ciągła praca modelu, w trakcie którego wykonał on ok. 20 000 cykli. Każdą protezę poddano działaniu różnorodnym warunkom przepływu – objętościom wyrzutowym SV (ang. *stroke volume*) równym 65, 90 i 110 cm^3 dla cykli o czasie trwania 0,8, 0,7 i 0,6 s. Seria pomiarów to rejestracja:

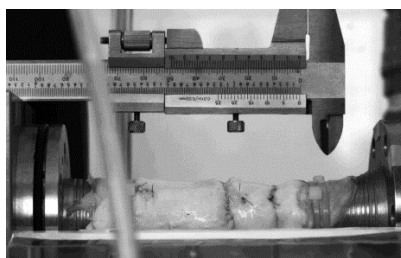
- ciśnienia mierzonego przed badaną protezą P_1 , odpowiadającego ciśnieniu w lewej komorze serca;
- ciśnienia mierzonego za protezą – P_2 odpowiadającego ciśnieniu w aorcie;
- różnicy ciśnienia ΔP_m między wlotem, a wylotem protezy (pomiar kontrolny za pomocą różnicowego przetwornika ciśnienia 7);
- średniego objętościowego natężenia przepływu Q przez badaną protezę (odczyt z przepływomierza 8);
- średniego objętościowego natężenia przepływu q przez pompę zębatą 11;
- oraz obrazu zarejestrowanego przez szybką kamerę



przez 2,4 s czasu pracy badanego modelu. Taki czas zapewnia rejestrację zmiany parametrów przepływu oraz obserwację pracy protezy przez minimum trzy pełne cykle pracy.

Po ustaleniu poziomu medium w zbiornikach 10A i 10B oraz odpowietrzeniu układu dokonywano rozruchu pompy tłokowej. Każdy model badawczy rozpoczął pracę dla ustawień: 0,8 s czasu trwania cyklu oraz $65 \text{ cm}^3 \text{ SV}$. Następnie dokonywano stabilizacji pracy stanowiska badawczego. Jest to etap polegający na ustaleniu nastawień pracy pompy zębatej, regulacji symulatora oporów łożyska naczyniowego oraz ewentualnej korekcji wartości ciśnienia w części aortalnej stanowiska. Sprawdzenia poprawności pracy pompy zębatej dokonywano na podstawie miary wysokości słupa medium w zbiorniku 10A. Prawidłowe ustawienia powinny zapewnić stały jego poziom. Jeśli zmienność poziomu medium przekroczyła 5% średniego objętościowego natężenia przepływu przez model badawczy dokonywano korekcji ustawień. Regulacji oporów łożyska naczyniowego dokonywano za pomocą zmiany elastyczności połączenia górnych ścian zbiorników 4C i 4D z ich podstawami na podstawie analizy amplitudy zmian wartości ciśnień. Korekcji wartości ciśnienia mierzonego za protezą zastawki zawsze dokonywano po ustaleniu oporów łożyska naczyniowego. Polegała ona na ustaleniu wysokości słupa medium w zbiorniku 10B zapewniającej wartość ciśnienia odpowiadającą prawidłowemu skurczowemu i rozkurczowemu ciśnieniu w aorcie.

Po ustabilizowaniu pracy stanowiska obserwacyjno-pomiarowego ustalano położenie płaszczyzny wyznaczenia geometrycznego pola otwarcia, przechodzącej przez punkty komisuralne protezy. W tym celu dla każdej zmiany parametrów przepływu dokonywano rejestracji obrazu modelu pracującego w przestrzeni pomiarowej w taki sposób, że oś główna obiektywu kamery była prostopadła do głównej osi przepływu przez model badawczy.



Rys. 8.6. Przykładowy obraz wykorzystany do analizy położenia płaszczyzny wyznaczenia geometrycznego pola otwarcia protezy

Do ustalenia położenia płaszczyzny wykorzystano wybraną klatkę zarejestrowanego filmu pracującej protezy (Rys. 8.6), przedstawiającą moment pełnego otwarcia. Na podstawie chwilowego położenia płaszczyzny możliwe jest określenie wartości 1 piksela zarejestrowanego obrazu w odniesieniu do powierzchni otwarcia badanej zastawki. Ustalenie położenia płaszczyzny wyznaczenia geometrycznego pola otwarcia protezy dokonywano przed każdą rejestracją wielkości pomiarowych, po zmianie ustawień sterownika pompy tłokowej.

Następnie dokonywano rejestracji i zapisu wielkości pomiarowych oraz obrazu pracującej protezy. Po zmianie parametrów przepływu przez badany model dokonywano ponownej kalibracji stanowiska badawczego. Po przeprowadzeniu zapisu wszystkich danych wracano do wyjściowych parametrów przepływu (0,8 s czasu trwania cyklu oraz $65 \text{ cm}^3 \text{ SV}$) w celu realizacji próby długotrwałej pracy modelu – przez nie mniej niż 20 000 cykli. Po tym czasie dokonywano powtórnej rejestracji pomiarów dla tych samych co uprzednio warunków przepływu. Każdą protezę po przeprowadzonych badaniach poddano obserwacji makroskopowej oraz ogólnej ocenie pod względem degradacji konstrukcji. Jakiegokolwiek oznaki wskazujące na osłabienie konstrukcji, powstałe w toku przeprowadzonych badań, nie wynikające z popełnionych błędów wszycia nadawały próbie badawczej status nieudanej i dyskwalifikowały ją z kolejnego etapu badań in vitro – analizy. Analiza przyczyn uszkodzeń stanowiła podstawę dla zmian w konstrukcji protezy.

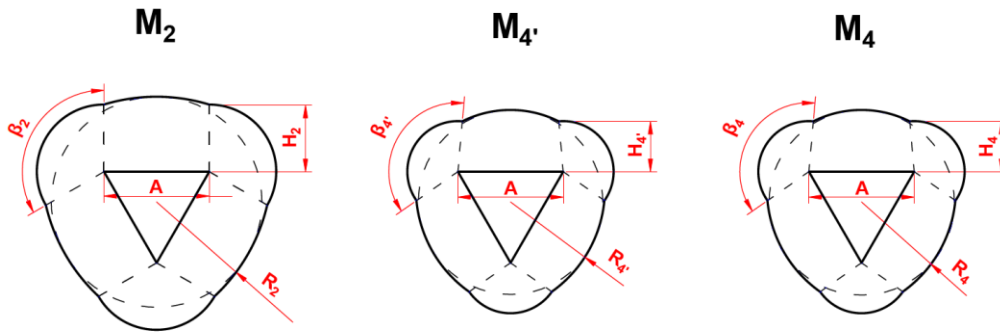
8.3. Model badawczy

Model badawczy dla wszystkich prób stanowiła proteza zastawki wykonana z arkusza mokrej BNC o średniej grubości $0,1 \pm 0,03 \text{ mm}$, wszyta za pomocą polipropylenowych nici chirurgicznych we fragment wypreparowanej aorty świnińskiej o długości ok. 90 mm. Wszystkie modele badawcze zostały przygotowane przez kardiochirurgów z Kliniki Kardiochirurgii i Chirurgii Naczyniowej w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym na podstawie projektu geometrii i umieszczany w przestrzeni pomiarowej stanowiska obserwacyjno-pomiarowego w ten sam sposób.

W ramach badań in vitro przeprowadzono szereg prób badawczych, w toku trwania których wdrażano kolejne zmiany konstrukcji protezy zastawki aortalnej HAB. Kierunek wprowadzanych modyfikacji był zależny od wyniku analizy przebiegu zarejestrowanych pomiarów oraz dynamiki pracy modeli poddanych równolegle prowadzonym badaniom. Uznano, że weryfikacja poprawności wprowadzanych zmian na podstawie badań in vitro jest najszybszą z dostępnych metod, dodatkowo dostarczającą jednoznacznych wyników. Pierwsze modyfikacje protezy HAB miały na celu redukcję naprężeń konstrukcyjnych, które po zmianie materiału z osierdzia zwierzęcego na BNC spowodowały utratę podstawowej funkcji protezy zastawki – funkcji zaworu zwrotnego. Redukcja wysokości protezy o 40% przywróciła tę funkcję, jednak nadmierna koncentracja naprężeń w miejscach wszycia protezy do odzwierzęcego naczynia krwionośnego, szczególnie w połączeniach komisuralnych, powodowała zerwania BNC – Rys. 4.3. Zauważono również, że w wyniku zastosowania połączenia szwem boków wykroju, leżących na wysokości jednej z trójkątnych zakładek (Rys. 4.1) dochodzi do skrócenia długości zszywanych brzegów. Powoduje to zmianę położenia płaszczyzny przechodzącej przez komisury, co wpływa na dynamikę pracy protezy, rozkład naprężeń (szczególnie podczas jej zamykania) oraz koaptację płatków. Zaproponowano zmiany w geometrii wykroju eliminujące szew na boku. Okazuje się, że jest to jedna z kluczowych modyfikacji skracająca również czas przygotowania protezy do implantacji. Poszerzenie T-kształtnych zakładek miało wzmocnić połączenia komisuralne, a wydłużenie wolnego brzegu płątka doszczelnić protezę w chwili,

gdy jest zamknięta. Wstępne badania *in vitro* potwierdziły zasadność wprowadzonych modyfikacji. Proteza po wprowadzeniu zmian konstrukcyjnych spełniała swą funkcję zaworu zwrotnego, a po przeprowadzonych obserwacjach makroskopowych, nie zaobserwowano zerwania materiału BNC, ani jakichkolwiek oznak jego osłabienia.

W niniejszej rozprawie przedstawiono wyniki analizy pracy protez zastawki aortalnej typu HAB, których konstrukcje poddano szeregu modyfikacjom. Wyróżniono trzy geometrie, zwane dalej modelami M2, M4' i M4 – Rys. 8.7.



Rys. 8.7. Geometrie wykroju do formowania protez HAB poddanych badaniom *in vitro*

Szablon wykroju do formowania protezy HAB stanowi płaska, symetryczna figura geometryczna z centralnie wykonanym otworem o kształcie trójkąta równobocznego. Krawędzie otworu stanowią podstawy A czworobocznych płatków protezy. Pomędzy bokami H sąsiadujących płatków znajdują się, bezpośrednio do nich przylegające, zakładki o zaokrąglonych zewnętrznych krawędziach. Stosunek długości boków A/H mieści się w przedziale (8.1) [117]:

$$\frac{A}{H} \in \left(\frac{1}{3} \pi ; \frac{2}{3} \pi \right) \quad (8.1)$$

Promień krzywizny wolnego brzegu płatka protezy jest zależny od promienia R okręgu wpisanego w szablon wykroju, którego centrum leży w miejscu przecięcia się wysokości trójkąta równobocznego. Zależność polega na tym, że punkty styczności wpisanego w szablon okręgu leżą w połowie długości wolnego brzegu płatka. Stosunek miary promienia R okręgu wpisanego w szablon wykroju do długości boku H mieści się w przedziale (8.2) [117] :

$$\frac{R}{H} \in \left(\frac{2}{9} \pi ; \frac{5}{6} \pi \right) \quad (8.2)$$

Kształt zakładek zależy od względnego położenia boków H. Stanowią one wycinek koła o promieniu równym długości boku H. Miara kąta β mieści się w przedziale (8.3) [117]:

$$\beta \in \left(\frac{2}{3} \pi ; \frac{5}{6} \pi \right) \quad (8.3)$$

Badania przeprowadzono w celu identyfikacji modelu protezy zastawki aortalnej o największej efektywności pracy na podstawie określonych wskaźników. Każdy model geometryczny uwzględnił wcześniej wprowadzone modyfikacje, których dokonywano na podstawie analizy wyników prób pilotażowych. Zmiany wprowadzono po szczegółowej analizie obrazów zarejestrowanych kamerą szybkoklatkową oraz analizie makroskopowej modeli, po przerwanej lub zakończonej próbie badawczej. Trzy najlepiej oceniane geometrie poddano serii badań dla różnych wymiarów nominalnych. Przeprowadzono 12 prób badawczych dla protez o różnej długości podstawy płatków A, przy zachowaniu proporcji pozostałych wymiarów. Długość podstawy płatków A uwarunkowana była wymiarem średnicowym wykorzystanego podczas próby naczynia krwionośnego. Poszczególne zastawki różniły się od siebie wysokością, promieniem krzywizny wolnego brzegu płatków oraz szerokością zakładek. Relacje między wymiarami badanych modeli przedstawiono w tabeli 8.2.

Tabela 8.2. Relacje parametrów dla modeli poddanych badaniom in vitro, gdzie I_{M_x} to moment bezwładności poszczególnego modelu

M_2	$M_{4'}$	M_4
$H_2 > H_{4'}$	$H_{4'} < H_4$	H_4
R_2	$R_{4'} = 0,8 R_2$	$R_4 = 1,12 R_{4'}$
β_2	$\beta_{4'} > \beta_2$	$\beta_4 = \beta_{4'}$
$I_{M_2} = 2,2 * I_{M_{4'}}$	$I_{M_{4'}}$	$I_{M_4} = 1,73 * I_{M_{4'}}$

8.4. Metody oceny efektywności protez zastawek serca

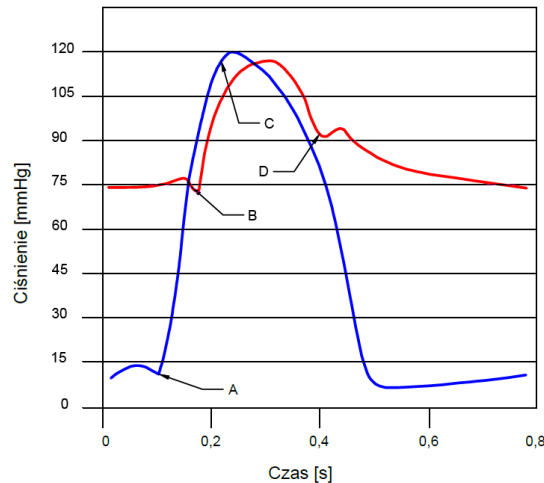
Oceny funkcjonalności i efektywności poddanych badaniom in vitro modeli protezy zastawki aortalnej dokonano na podstawie analizy przebiegu zmian wartości ciśnienia mierzonego przed i za protezą, średniej wartości objętościowego natężenia przepływu przez badany model oraz analizy dynamiki jego pracy na podstawie zarejestrowanego obrazu.

Dla każdego z badanych modeli wyznaczono średnią wartość różnicy ciśnienia ΔP_0 w chwili, gdy proteza jest całkowicie otwarta, co umożliwiło określenie skali oporów generowanych przez konstrukcję w przepływie. Do wyznaczenia średniej wartości ΔP_0 dla każdej badanej protezy wykorzystano dane pomiarowe z trzech kolejnych cykli pracy dla każdej zmiany parametrów przepływu – dla trzech różnych pojemności wyrzutowych i trzech różnych zadanych długości trwania cyklu pracy.

Analiza zmian tej samej wielkości pomiarowej w chwili, gdy zastawka jest zamknięta – ΔP_z może być argumentem potwierdzającym, lecz nie wykluczającym, ewentualną dysfunkcję w postaci rozszczelnienia się protezy. Średnią wartość ΔP_z danego modelu protezy wyznaczono w podobny sposób jak średnią ΔP_0 . Na podstawie przebiegu zmian wartości ciśnienia mierzonego przed protezą – P_1 i za nią – P_2 , w odniesieniu do zarejestrowanego w tej samej chwili obrazu, wyznaczono wartość ciśnienia dla fazy IVCT oraz IVRT w momencie, gdy rozpoczyna się odpowiednio otwieranie i zamykanie protezy.



Na Rys. 8.8. przedstawiono przykładowy przebieg ciśnienia mierzonego przed – P_1 oraz za protezą – P_2 z zaznaczonymi charakterystycznymi punktami A, B, C i D. W punkcie A dyskowa proteza zastawki firmy Medtronic (znajdująca się tuż za zbiornikiem 4A stanowiska badawczego - Rys. 4.2) zamyka się powodując wzrost ciśnienia P_1 . Gdy osiągnie ono wartość ciśnienia P_2 zaczyna otwierać się badana proteza aortalna – punkt B. Tuż przed końcem trwania skurczu izowolumetrycznego, czyli przed gwałtownym wzrostem ciśnienia P_2 , dokonywano odczytu wartości ciśnienia P_{IVCT} wywołującego otwarcie zastawki aortalnej. Ciśnienie P_{IVRT} wywołuje zamknięcie badanej protezy.



Rys. 8.8. Przykładowy przebieg ciśnienia P_1 (kolor niebieski) – lewokomorowego i P_2 (kolor czerwony) – aortalnego

Na Rys. 8.8. punkt D wyznacza moment jego odczytu. Dla każdej próby, w celu porównania warunków przepływu jakim poddano badane modele, wyznaczono średnie aortalne ciśnienie skurczowe – SBP (ang. *systolic blood pressure*) i rozkurczowe – DBP (ang. *diastolic blood pressure*).

Zgodnie z wytycznymi ECS i EACTS o zwężeniu zastawki aortalnej mówi się, gdy pole jej otwarcia (AVA) nie przekracza 1 cm^2 . Efektywne pole otwarcia – EOA jest standardowym parametrem klinicznej oceny stopnia stenozы aortalnej wyznaczanym m.in. za pomocą echokardiografii dopplerowskiej. Oznacza najmniejszy przekrój strumienia przepływu za zastawką lub protezą zastawki. Wyznacza się go za pomocą równania ciągłości (8.4) [118].

$$EOA \cdot VTI_{VC} = A_{LVOT} \cdot VTI_{LVOT} \quad (8.4)$$

gdzie:

EOA – efektywne pole otwarcia protezy zastawki aortalnej,

VTI_{VC} – chwilowa prędkość przepływu za zastawką,

A_{LVOT} – pole przekroju u wylotu lewej komory serca,

VTI_{LVOT} – chwilowa prędkość przepływu przez zastawkę.

Wyznaczenie EOA protezy zastawki aortalnej metodą cewnikowania, oparte jest na równaniu Bernoulliego, które opisuje zachowanie energii przepływu między wylotem lewej komory serca a aortą. W przypadku zastosowania cewnikowania efektywne pole otwarcia protezy aortalnej opisuje się jako obszar Gorlina wyznaczany równaniem (8.5) [119].

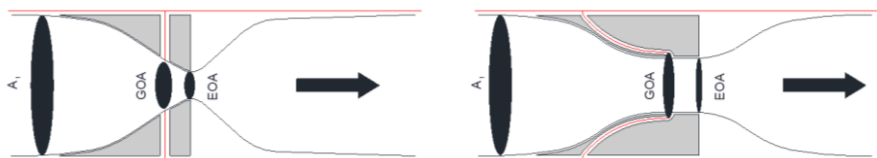
$$\text{Gorlin area} = \frac{Q_s}{50 \cdot \sqrt{\Delta P_o}} \quad (8.5)$$

gdzie:

Q_s – średnie, skurczowe objętościowe natężenia przepływu,

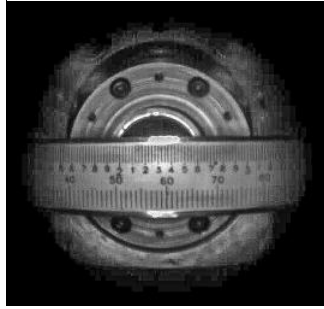
ΔP_o – średnia wartość przezzastawkowej różnicy ciśnienia w chwili gdy jest otwarta.

W rzeczywistości umieszczenie końcówki cewnika służącego do pomiaru ciśnienia tuż za protezą wpływa na charakter przepływu, a w konsekwencji zaburza wiarygodność pomiaru. Ze względu na nieinwazyjność metoda Dopplera jest obecnie częściej stosowana. Obecnie dostępne metody obrazowania umożliwiają również wyznaczenie pola otwarcia protezy metodą planimetryczną – jest to tzw. GOA (ang. *geometric orifice area*), czyli geometryczne pole otwarcia. Różnicę między EOA a GOA przedstawiono na Rys. 8.9.



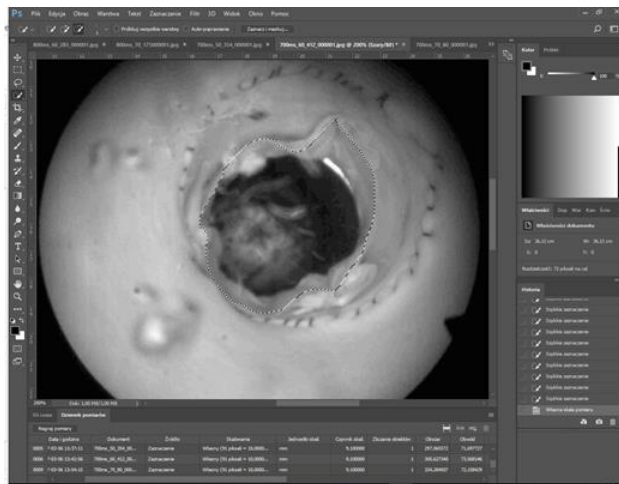
Rys. 8.9. Przepływ przez kryżę o różnym kształcie z zaznaczonym GOA – geometrycznym polem otwarcia i EOA – efektywnym polem otwarcia; A_1 jest polem przekroju na wlocie [120]

GOA modeli protezy zastawki aortalnej poddanych badaniom *in vitro* wyznaczono na podstawie zarejestrowanego za pomocą szybkiej kamery obrazu dla każdej próby badawczej. Z każdego filmu wybrano minimum po 10 następujących po sobie klatek przedstawiających pełne otwarcie protezy. Pole otwarcia obliczano dla każdej z nich. Prezentacja obrazu w formie grafiki rastrowej umożliwiła przypisanie pojedynczemu pikselowi określonej wartości pola powierzchni. Wartość tę określano na podstawie położenia płaszczyzny pomiaru GOA oraz zapisów kalibracyjnych kamery. Ustalenia położenia płaszczyzny pomiaru dokonywano dla każdej zmiany objętości wyrzutowej pompy tłokowej dla danego modelu.



Rys. 8.10. Przykładowy obraz miary długości służący do przypisania wartości piksela obrazu

Kalibracji kamery dokonywano w celu przypisania jednemu pikselowi zarejestrowanego obrazu wartości, która zmienia się wraz z odległością płaszczyzny pomiarowej od obiektywu kamery. W tym celu dokonano rejestracji 31 obrazów dla ustawień kamery takich jak podczas każdej próby badawczej. Każdy z obrazów przedstawiał miarę długości ustawioną w zadanej odległości od obiektywu – Rys. 8.10. Odległość rejestrowanej miary od obiektywu zmieniano co 1mm dla każdego z obrazów na całej długości przestrzeni pomiarowej.



Rys. 8.11. Panel programu graficznego wykorzystanego do wyznaczenia GOA z zaznaczonym obszarem pomiarowym

Obliczeń GOA dokonywano w programie graficznym Adobe Photoshop CC 2017. Polegały one na określeniu liczby pikseli w zaznaczonym obszarze obrazu – Rys. 8.11. oraz przypisaniu każdemu z nich wartości pola wyznaczonej na podstawie skali właściwej dla danego położenia płaszczyzny pomiaru. Obszar GOA każdego pomiaru zaznaczano poprzez selekcję pojedynczych pikseli lub ich grupę z możliwością korekcji wyboru. Granicę GOA stanowiły wewnętrzne krawędzie wolnego brzegu płatek protezy.

W przypadku niezwapniałych lub łagodnie wapniejących zastawek serca pomiar GOA metodą planimetryczną pokrywa się z pomiarem EOA metodą Dopplera [121]. Wartość EOA wyznaczonego metodą Dopplera zależy od profilu prędkości przepływu zarówno u wylotu lewej komory, jak i tuż za badaną protezą. Pojawiający się przepływ turbulentny wywołuje straty energii E_L , które można określić w funkcji EOA wzorem (8.6) [120].



$$E_L = \frac{1}{2} \cdot \rho \cdot Q^2 \cdot \left(\frac{1}{EOA} - \frac{1}{A_{STJ}} \right)^2 \quad (8.6)$$

gdzie:

E_L – straty energii,

Q – objętościowe natężenie przepływu,

ρ – gęstość medium,

EOA – efektywne pole otwarcia protezy,

A_{STJ} – pole przekroju na wysokości STJ.

Zgodnie z wyznaczeniem Idelchika [122] stratę energii w przepływie przez kryzę umieszczoną w rurze jak przedstawia Rys. 8.9, można zapisać w zależności od GOA – równaniem (8.7) [120].

$$E_L = \frac{1}{2} \cdot \rho \cdot Q^2 \cdot \frac{1}{GOA^2} \left(1 + \frac{\sqrt{2}}{2} \cdot \sqrt{1 - \frac{GOA}{A_1} - \frac{GOA}{A_2}} \right)^2 \quad (8.7)$$

gdzie:

E_L – straty energii,

ρ – gęstość medium,

Q – objętościowe natężenie przepływu,

GOA – geometryczne pole otwarcia protezy,

A_1 – pole przekroju na wlocie,

A_2 – pole przekroju na wylocie.

Norma PN-EN ISO 5840 regulująca wymagania nowo opracowanych oraz modyfikowanych substytutów zastawek serca wszczepianych chirurgicznie określa warunki hydrodynamiczne jakie muszą towarzyszyć pracy protezy zastawki serca poddanej certyfikowanym badaniom in vitro. Dla tych warunków możliwe jest wyznaczenie EOA za pomocą wzoru (8.8) [123].

$$EOA = \frac{Q}{51,6 \cdot \sqrt{\frac{\Delta P_m}{\rho}}} \quad (8.8)$$

gdzie:

EOA – efektywne pole otwarcia protezy,

Q – średnie objętościowe natężenie przepływu przez protezę,

ΔP_m – średnia różnica ciśnienia mierzonego przed i za protezą,

ρ – gęstość medium roboczego.

Warunkiem koniecznym umożliwiającym spełnienie zależności (8.8) jest dokonanie pomiaru ciśnienia w określonych normą odległościach od środkowej płaszczyzny modelu, prostopadłej do kierunku przepływu. Przed protezą odległość ta powinna być równa trzem



średnicom kanału przepływowego, w którym jest ona umieszczona. Punkt pomiaru ciśnienia za zastawką nie powinien być oddalony na odległość większą niż miara jednej średnicy kanału. Stanowisko obserwacyjno-pomiarowe, na którym przeprowadzono badania *in vitro* wyposażone jest w punkty pomiaru ciśnienia znajdujące się w odległości czterech średnic kanału przepływowego od płaszczyzny podstawy protezy zastawki. Wyznaczenie EOA na podstawie zarejestrowanych parametrów przepływu w tak dużej odległości od badanego modelu jest niewłaściwe, gdyż pole strumienia przepływu w tym miejscu nie jest najmniejsze, jak wynika z definicji EOA. Z uwagi na to oceny efektywności badanych modeli protezy zastawki aortalnej dokonano na podstawie EOA wyznaczonego z układu równań (8.6) i (8.7) wyznaczając tym samym zależność EOA od GOA (8.9).

$$EOA = GOA \cdot \left(1 + \frac{\sqrt{2}}{2} \cdot \sqrt{1 - \frac{GOA}{A_1}} \right)^{-1} \quad (8.9)$$

gdzie:

EOA – efektywne pole otwarcia protezy,

GOA – geometryczne pole otwarcia protezy,

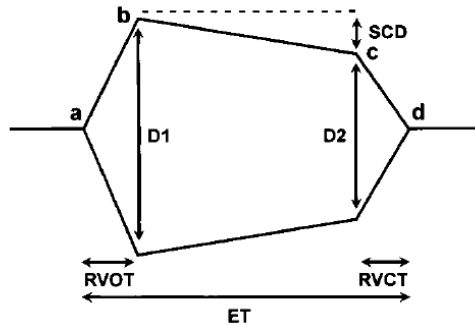
A_1 – pole przekroju na włocie.

Wyznaczono również stosunek EOA do GOA, który w diagnostyce określany jest jako współczynnik przewężenia C_c w znacznej mierze zależny od kształtu protezy, dlatego często będący wskaźnikiem stopnia stenozы aortalnej. Według dostępnych źródeł literaturowych [121] współczynnik C_c u chorych na stenozę może wynosić zaledwie 0,7.

Analiza zarejestrowanego obrazu umożliwiła również wyznaczenie czasu trwania poszczególnych faz cyklu pracy protezy. Wyróżniono fazę otwierania RVOT (ang. *rapid valve opening time*), zamykania wolnego, zamykania szybkiego RVCT (ang. *rapid valve closing time*) oraz fazę, gdy zastawka pozostaje otwarta i zamknięta. W analizie oceny pracy każdego z badanych modeli uwzględniono RVOT, RVCT oraz ET (ang. *ejection time*). Na ten ostatni składa się czas trwania otwierania, zamykania i fazy, w której proteza pozostaje otwarta.

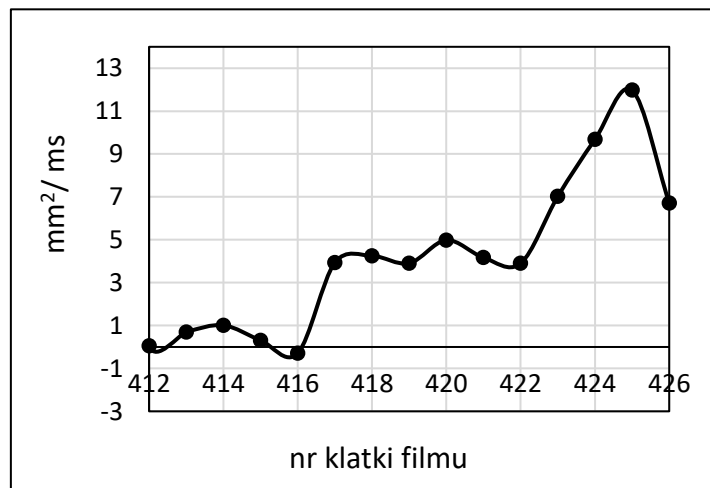
Analizując czas trwania zamykania się protezy możliwe jest dokonanie oceny jej funkcjonalności. Każda z czterech zastawek pełni rolę zaworu zwrotnego. Ich główną funkcją jest zapobieganie cofania się krwi do jam serca – przedsionków w przypadku zastawek przedsionkowo-komorowych i komór w przypadku zastawek trójpłatkowych. Podczas zamykania zastawki dochodzi do powstania fali zwrotnej, co wynika z dynamiki przepływu i jest zjawiskiem nieuniknionym. Budowa protezy HAB jest zbliżona do naturalnej zastawki aortalnej, dlatego zasada jej działania również. Podczas jej zamykania także powstaje fala zwrotna, a jej wielkość determinuje ocenę funkcjonalności każdego z badanych modeli. Ograniczenia przyrządów pomiarowych oraz konstrukcja stanowiska badawczego nie umożliwiały określenia wielkości fali zwrotnej

powstałej podczas zamykania protezy, a tym bardziej stwierdzenia obecności przecieku wstecznego. Dlatego oceny funkcjonalności modeli dokonano na podstawie m.in. czasu zamykania oraz zmian wartości ciśnienia mierzonego przed i za protezą. Dodatkowo dokonywano oceny obecności załamku dikrotycznego fali tętna¹⁷ – punkt D Rys. 8.8.



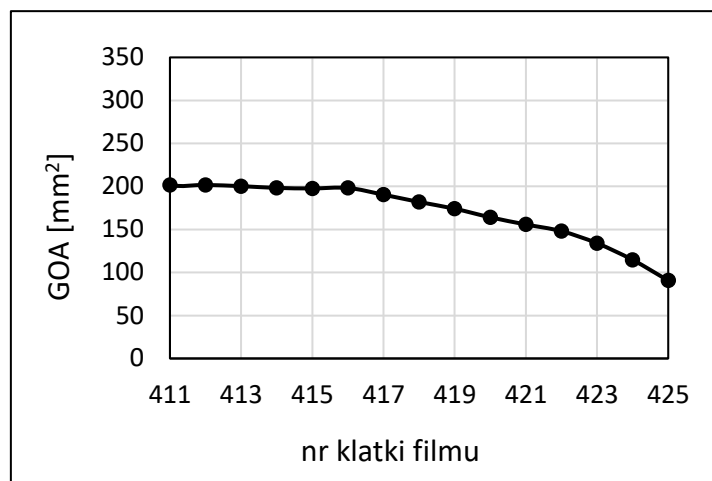
Rys. 8.12. Schemat zależności przemieszczenia płatków zastawki serca w funkcji czasu trwania poszczególnych faz cyklu jej pracy, gdzie RVOT – szybkie otwieranie, RVCT – szybkie zamykanie, SCD – powolne zamykanie, D_1 – maksymalne przemieszczenie płatków, D_2 – przemieszczenie płatków tuż przed szybkim zamknięciem [124]

Na Rys. 8.12 przedstawiono w formie graficznej przemieszczenie płatków zastawki w czasie trwania pełnego cyklu jej pracy. Ta zależność umożliwiła wyznaczenie czasu granicznego między fazą wolnego, a szybkiego zamykania na podstawie szybkości zmiany GOA – widoczny wzrost prędkości zmiany wartości GOA wraz z zestawieniem zmiany wartości GOA, co przedstawiono na wykresach widocznych na Rys. 8.13 i Rys. 8.14. Wyznaczenie czasu trwania poszczególnych faz umożliwiło dokonanie oceny badanych modeli ze względu na szybkość reakcji konstrukcji na zmieniające się warunki przepływu.



Rys. 8.13. Przebieg prędkości zmiany GOA

¹⁷ Spadek ciśnienia aortalnego, bezpośrednio po zamknięciu zastawek półksiężycowatych, często używany jako znacznik końca skurczu serca bądź okresu wyrzucania krwi z jego jam [139][140]



Rys. 8.14. Zmiana wartości GOA

8.5. Analiza pracy modeli badawczych

Analizując przebieg zmian wartości ciśnienia w odniesieniu do chwilowego położenia tłoka pompy wywołującej przepływ pulsacyjny oraz zarejestrowanego za pomocą szybkiej kamery obrazu dokonano oceny efektywności i funkcjonalności pracy trzech modeli protezy zastawki aortalnej: M2, M4' i M4 (Rys. 8.7). Analizę porównawczą przeprowadzono na podstawie ilościowej i jakościowej oceny efektywności, bazującej na wspomnianych w poprzednim podrozdziale wskaźnikach – ich wartości oraz charakteru ich zmian.

8.5.1. Analiza oparta o przebieg ciśnień

Wszystkie trzy modele badawcze poddano tym samym warunkom przepływu. Praca każdego z nich została oceniona dla zadanych wartości objętości wyrzutowej – 65, 90 i 110 cm^3 oraz dla różnych czasów trwania cyklu – 0,6, 0,7 i 0,8 s. Średnie wartości ciśnienia skurczowego SBP i rozkurczowego DBP towarzyszące badanym modelom przedstawiono w tabeli 8.3. SBP i DBP są średnimi wartościami odpowiednio maksymalnego i minimalnego ciśnienia aortalnego w wybranych cyklach pracy.

Tabela 8.3. Średnie wartości aortalnego ciśnienia skurczowego – SBP i rozkurczowego – DBP oraz średniego ciśnienia tętniczego – MBP dla badanych modeli geometrii z uwzględnieniem odchylenia standardowego

	M2		M4'		M4	
	kPa	mmHg	kPa	mmHg	kPa	mmHg
SBP	12,28 ± 1,27	92,1 ± 9,5	13,78 ± 1,06	103,4 ± 8,3	12,53 ± 2,03	94,0 ± 15,3
DBP	11,53 ± 0,61	86,5 ± 4,6	11,13 ± 1,15	83,5 ± 8,6	11,19 ± 1,43	84,0 ± 10,8
MBP	11,79 ± 0,69	88,4 ± 5,2	12,03 ± 2,29	90,2 ± 17,2	12,05 ± 1,38	90,4 ± 10,4

Jednym z najważniejszych parametrów określających funkcjonalność protezy zastawki, nie tylko aortalnej, jest różnica dwóch wartości ciśnień: mierzonego u wylotu lewej komory serca, czyli tuż przed protezą, oraz w aorcie – za protezą. Pod względem wytrzymałościowym istotne jest, by zarówno wartości ciśnienia mierzonego przed jak i za protezą, w chwili gdy jest ona zamknięta, warunkowały ciśnienie różnicowe w zakresie



8÷13,3 kPa (60÷100 mmHg). Podczas każdej próby badawczej warunek ten został spełniony - Tabela 8.4.

Tabela 8.4. Średnie wartości różnicy ciśnienia mierzonego przed i za zamkniętą protezę

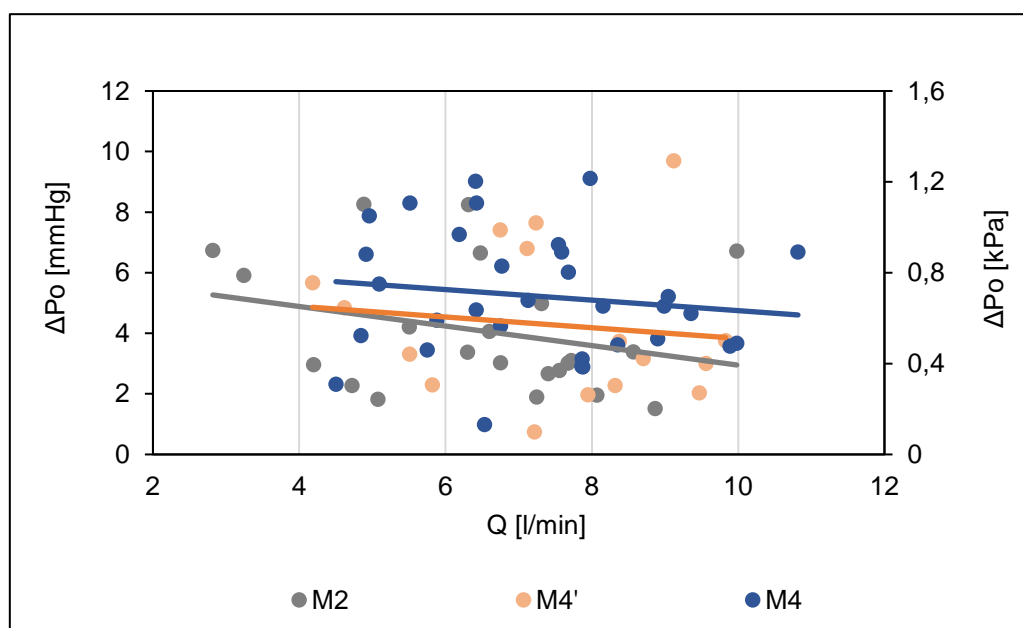
M2		M4'		M4	
kPa	mmHg	kPa	mmHg	kPa	mmHg
11,11 ± 0,59	83,4 ± 4,5	10,86 ± 0,96	81,5 ± 7,2	10,86 ± 0,48	81,5 ± 3,6

Różnica ciśnienia mierzonego przed i za protezę w chwili maksymalnego przez nią przepływu, czyli gdy jest ona w trakcie fazy swojego pełnego otwarcia jest parametrem, który wskazuje skalę oporów jakie stawia konstrukcja protezy przepływowi. Im mniejsza wartość tych oporów, tym mniejszy stopień obciążenia lewej komory serca wynikający z pracy protezy zastawki. W Tabela 8.5 zestawiono średnie wartości różnicy ciśnienia ΔP_o dla trzech badanych modeli. Średnia wartość różnicy ciśnienia dla każdego z nich nie przekracza 0,8 kPa (6 mmHg).

Tabela 8.5. Średnie wartości różnicy ciśnienia oraz objętościowego natężenia przepływu dla badanych modeli protezy z uwzględnieniem odchylenia standardowego

	M2	M4'	M4
Q [l/min]	6,51 ± 1,81	7,48 ± 1,76	7,53 ± 1,79
ΔP_o [kPa]	0,54 ± 0,24	0,57 ± 0,33	0,75 ± 0,31
ΔP_o [mmHg]	4,07 ± 2,10	4,28 ± 2,51	5,6 ± 2,32

Największą średnią różnicę ciśnienia generuje model M4, ale w porównaniu z M2, dla którego ΔP_o jest najmniejsza, różnica wielkości tych parametrów stanowi średnio zaledwie 0,2 kPa (1,5 mmHg). Średnia wartość różnicy ciśnienia mierzonego przed i za badanym modelem w chwili jego pełnego otwarcia w niewielkim stopniu spada wraz ze wzrostem średniego objętościowego natężenia przepływu. Taką tendencję obserwuje się dla każdej geometrii. Do największego spadku dochodzi podczas pracy modelu M2 – Rys. 8.15.



Rys. 8.15. Zmiana różnicy ciśnienia w zależności od wielkości objętościowego natężenia przepływu przez badane modele protezy

Dla każdego zbioru danych pomiarowych wyznaczono średnią, odchylenie standardowe oraz wariancję. Umożliwiło to określenie stopnia zróżnicowania wyników w zależności od określonych czynników oraz ułatwiło dokonanie oceny pracy poszczególnych modeli. Zmienność oporów jakie stawiają egzemplarze protezy tego samego modelu jest duża i zmienia się w danym zakresie – Tabela 8.6.

Tabela 8.6. Cechy danych pomiarowych ze zbioru ΔP_o

	M2		M4'		M4	
Średnia	0,54 kPa	4,07mmHg	0,57 kPa	4,28mmHg	0,75 kPa	5,6mmHg
Odchyl. standardowe	0,28 kPa	2,1mmHg	0,33 kPa	2,51mmHg	0,31 kPa	2,32mmHg
Wariancja	0,08	4,42	0,11	6,29	0,1	5,38

Szerokość tego zakresu uwarunkowana jest cechami geometrycznymi. Pomimo tej samej geometrii modelu każdy egzemplarz jest inny. Fragment aorty odzwierzęcej mógł być zespolony tylko raz z wybranym egzemplarzem danego modelu. Szwy mimo, że zastosowano ten sam rodzaj i jednakową technikę różnią się. Warto jednak zwrócić uwagę na to, że mimo to zakres, w jakim zmieniają się wielkości pomiarowe nie jest szeroki. Odchylenie standardowe nie przekracza 0,4 kPa (3 mmHg).

W celu przeprowadzenia oceny pracy modeli protezy zastawki dokonano porównania średniej wielkości ΔP_o , wyznaczonej na podstawie zarejestrowanych danych pomiarowych, z wynikami pomiarów wykonanymi w ramach obserwacji chorych z wszczepionymi bezstentowymi bioprotezami zastawki aortalnej, dostępnymi w literaturze naukowej (Tabela 8.7). Średnia wartość ΔP_o każdego z trzech modeli protezy HAB jest niższa od najniższego, uzyskanego ciśnienia różnicowego, wywołanego roczną pracą protezy Medtronic Freestyle. Warto zwrócić uwagę, że wielkość ΔP_o spada u chorych wraz z biegiem czasu po zabiegu implantacji.

Tabela 8.7. Średnie wartości różnicy ciśnienia bezstentowych protez zastawki aortalnej z uwzględnieniem odchylenia standardowego

Proteza	Warunki pomiaru	ΔP_o [kPa]	ΔP_o [mmHg]	Źródło
Medtronic Freestyle	wypis	1,33 ± 0,8	10 ± 6,0	[125]
	3-6 miesięcy	0,93 ± 0,67	7 ± 5,0	
	1 rok	0,8 ± 0,53	6 ± 4,0	
	2 lata	0,8 ± 0,67	6 ± 5,0	
Edwards Prima	1 tydzień	2,93 ± 0,67	22 ± 5,0	[126]
	6 miesięcy	2,19 ± 0,93	16,5 ± 7,0	
	1 rok	1,93 ± 0,93	14,5 ± 7,0	
Edwards Prima Plus	wypis	2,39 ± 1,19	18 ± 9,0	[127]
	1 rok	1,59 ± 0,53	12 ± 4,0	
	6 miesięcy	1,64 ± 0,53	12,3 ± 4,0	[128]
	1 rok	1,28 ± 0,8	9,6 ± 6,0	
Sorin Pericarbon Freedom	wypis	1,47 ± 0,23	11 ± 1,7	[129]
	14 lat	1,19 ± 0,32	9 ± 2,4	
	10 lat	1,19 ± 0,8	9 ± 6,0	[130]
Sorin Freedom Solo	wypis	0,87 ± 0,57	6,5 ± 4,3	[131]
	1 miesiąc	0,87 ± 0,51	6,5 ± 3,8	[132]

	1 rok	0,89 ± 0,55	6,7 ± 4,1	
	1 rok	1,05 ± 0,33	7,9 ± 2,5	[133]
	5 lat	1,03 ± 0,48	7,7 ± 3,6	

Do otwarcia zastawki aortalnej dochodzi, gdy wartość ciśnienia komorowego przekroczy wartość ciśnienia rozkurczowego w aorcie, czyli mieszczącą się w granicach od 8 do 12 kPa (60 do 90 mmHg). Jest to wartość ciśnienia kończąca fazę skurczu izowolumetrycznego, i oznacza się ją jako P_{IVCT} . Zastawka zamyka się, gdy wartość ciśnienia w komorze osiągnie niższą wartość niż ciśnienie w aorcie. Rozpoczyna się wówczas faza rozkurczu izowolumetrycznego indukowana przez ciśnienie P_{IVRT} . Wysokość tego ciśnienia głównie zależy od charakteru przepływu przez protezę. W tabeli 8.8. zestawiono średnie wartości tych ciśnień dla badanych modeli protezy.

Tabela 8.8. Średnie wartości ciśnienia otwierania – P_{IVCT} i zamykania – P_{IVRT} badanych modeli protezy z uwzględnieniem odchylenia standardowego

	M2		M4'		M4	
	kPa	mmHg	kPa	mmHg	kPa	mmHg
P_{IVCT}	8,29 ± 1,47	62,2 ± 11,0	8,48 ± 1,56	63,6 ± 11,7	9,55 ± 1,48	71,6 ± 11,1
P_{IVRT}	6,47 ± 1,49	48,5 ± 11,2	7,45 ± 1,44	55,9 ± 10,8	9,87 ± 1,64	74,0 ± 12,3

Średnia wartość P_{IVCT} każdego modelu zawiera się w przedziale normatywnych wartości ciśnienia rozkurczowego w aorcie. Dla modeli M2 i M4' są one bliższe dolnej granicy. Dla modelu M4, nawet po uwzględnieniu maksymalnego odchylenia standardowego, wartości zawierają się w przedziale normatywnym. Średnia wartość ciśnienia zamknięcia P_{IVRT} dla modelu M4 jest najwyższa. Dla M2 i M4' zamknięcie zachodzi w podobnych warunkach ciśnienia, jednak model M2 wymaga aż o 35% niższej wartości niż model M4. Biorąc pod uwagę średnie wartości DBP, które są porównywalne dla wszystkich trzech modeli, ciśnienie aortalne wymaga spadku o największą wartość podczas zamknięcia modelu M2.

8.5.2. Analiza oparta na zmianie pola otwarcia modeli badawczych

Zarówno efektywne jak i geometryczne pole otwarcia protezy są głównymi wskaźnikami efektywności protez poddawanych badaniom in vitro i in vivo. EOA służy również do oceny stopnia degradacji zastawki u chorych ze stenozą aortalną. Stosowana obecnie technika diagnostyki obrazowej zwana echokardiografią Dopplera umożliwia wyznaczenie EOA u chorych po implantacji protezy zastawki serca. Jest to wskaźnik kwalifikacji do badań klinicznych oraz krótko- i długoterminowych obserwacji wprowadzanych na rynek protez zastawek. Analiza zmian wielkości EOA umożliwia określenie szybkości postępowania degradacji obserwowanej protezy. W tabeli 8.9. zestawiono średnie wartości obu wspomnianych wskaźników wyznaczonych na podstawie zarejestrowanych danych podczas badań in vitro.

Tabela 8.9. Średnie wartości efektywnego i geometrycznego pola otwarcia badanych modeli z uwzględnieniem odchylenia standardowego

	M2	M4'	M4
EOA [cm ²]	2,67 ± 0,59	2,04 ± 0,23	2,85 ± 0,59
GOA [cm ²]	3,22 ± 0,52	2,75 ± 0,24	3,50 ± 0,54

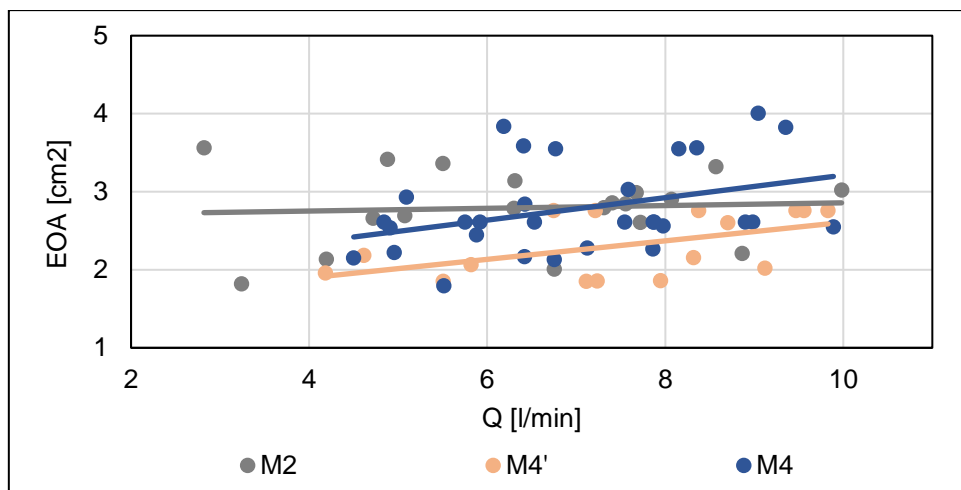
Jako, że EOA określa najmniejsze pole przekroju strumienia przepływu przez protezę, jego wartość jest mniejsza niż GOA będącego miarą pola przekroju ograniczonego brzegami płatków protezy. Model M4 cechuje się największym GOA generując tym samym strumień przepływu o największym poprzecznym polu powierzchni. Biorąc pod uwagę wskaźniki określające pole otwarcia protezy najmniej efektywnym okazuje się być model M4' – EOA jest o ponad 1/4 mniejsze od EOA modelu M4. W tabeli 8.10. dokonano zestawienia, dostępnych w literaturze, wyznaczonych w różnym czasie od chwili wszczęcia wartości EOA dla bezstentowych bioprotez zastawek aortalnych.

Tabela 8.10. Średnie wartości efektywnego pola otwarcia bezstentowych protez zastawki aortalnej w zależności od długości minionego czasu po wszczęciu z uwzględnieniem odchylenia standardowego

Proteza	Warunki pomiaru	EOA [cm ²]	Źródło
Medtronic Freestyle	wypis	1,57 ± 0,44	[125]
	3-6 miesięcy	1,72 ± 0,45	
	1 rok	1,86 ± 0,52	
	2 lata	1,90 ± 0,64	
Edwards Prima	1 tydzień	1,65 ± 0,30	[126]
	6 miesięcy	1,75 ± 0,30	
	1 rok	1,95 ± 0,20	
Edwards Prima Plus	wypis	1,31 ± 0,31	[127]
	1 rok	1,57 ± 0,37	
Sorin Pericarbon Freedom	6 miesięcy-7lat	2,03 ± 0,70	[134]
	10 lat	1,88 ± 0,63	[130]
Sorin Freedom Solo	wypis	1,84 ± 0,42	[133]
	1 miesiąc	1,90 ± 0,56	[132]
	1 rok	1,89 ± 0,56	
	1 rok	1,6 ± 0,50	[131]
	2 lata	1,5 ± 0,40	
	3 lata	1,5 ± 0,40	
	6-8 lat	1,68 ± 0,40	[135]

Zauważalny dla wszystkich wymienionych bioprotez spadek EOA spowodowany jest ich postępującą degradacją, powodującą zeszywnienie płatków ograniczające ich zakres ruchu. Jest to właściwy wskaźnik tempa postępu tego zjawiska.

Analiza charakteru zmian stopnia otwarcia protezy zastawki serca służy zarówno ocenie jej efektywności jak i funkcjonalności. Proteza aortalna powinna otwierać się w takim stopniu, by zapewnić określony, uwarunkowany skurczem lewej komory przepływ danej objętości krwi w określonym czasie, nie wywołując przy tym różnicy ciśnienia mogącej wpłynąć na obciążenie tej komory.



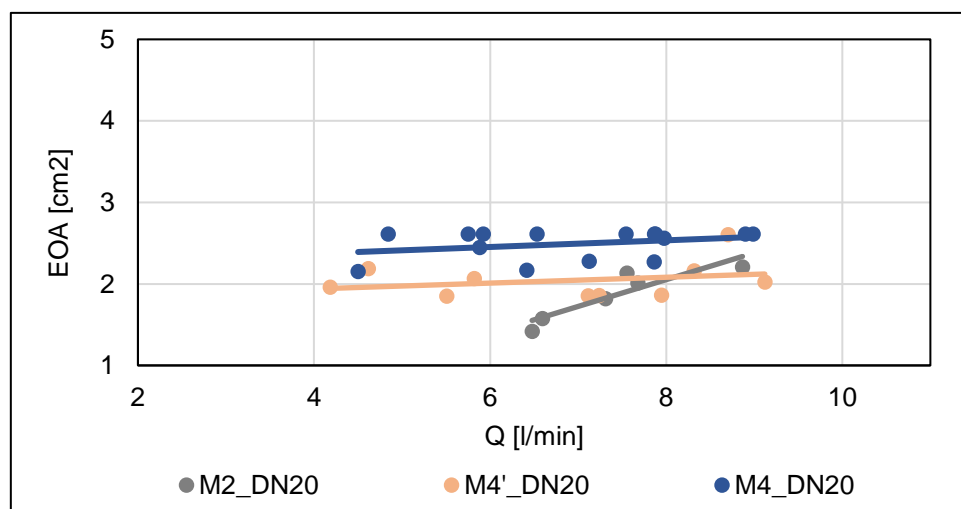
Rys. 8.16. Zmiana efektywnego pola otwarcia badanych modeli w zależności od średniej wartości objętościowego natężenia przepływu przez badane modele

Wielkość EOA głównie zależy od miary średnicy nominalnej DN, dlatego stopień zróżnicowania wyników wokół średniej wyznaczono analizując wpływ właśnie tego czynnika – tabela 8.11.

Tabela 8.11. Cechy danych pomiarowych ze zbioru EOA

	M2	M4'	M4
Średnia [cm ²]	2,2	2,04	2,85
Odchyl. standardowe [cm ²]	0,59	0,23	0,59
Wariancja	0,35	0,05	0,35

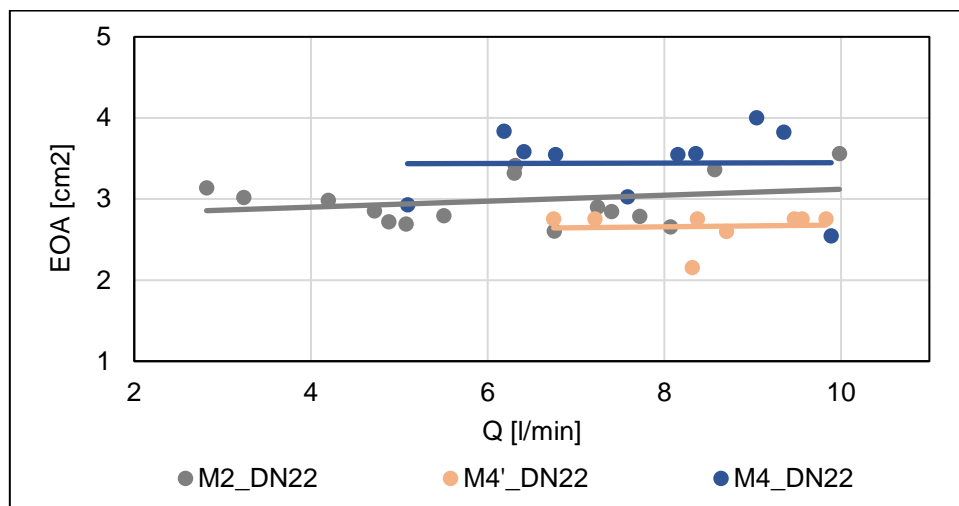
Dla wszystkich trzech modeli wariancja EOA jest niewielka. Wykazują one tendencję zwiększenia EOA w warunkach wysokich wartości średniego objętościowego natężenia przepływu – Rys. 8.16. Charakter wzrostu zależy nie tylko od modelu, ale również od jego średnicy nominalnej. Protezy konstrukcji M4 generują największe EOA, M2 – najmniejsze. Dla modeli M4' i M4 o tej samej średnicy nominalnej ilościowo nie dochodzi do znaczącej zmiany wartości EOA w wyniku zmiany natężenie przepływu – Rys. 8.17 oraz Rys. 8.18. Oczywistym jest, że im większy jest ten wymiar, tym wielkość pola rośnie.



Rys. 8.17. Zmiana efektywnego pola otwarcia EOA badanych modeli o średnicy nominalnej DN 20 mm w zależności od zmiany natężenia przepływu Q

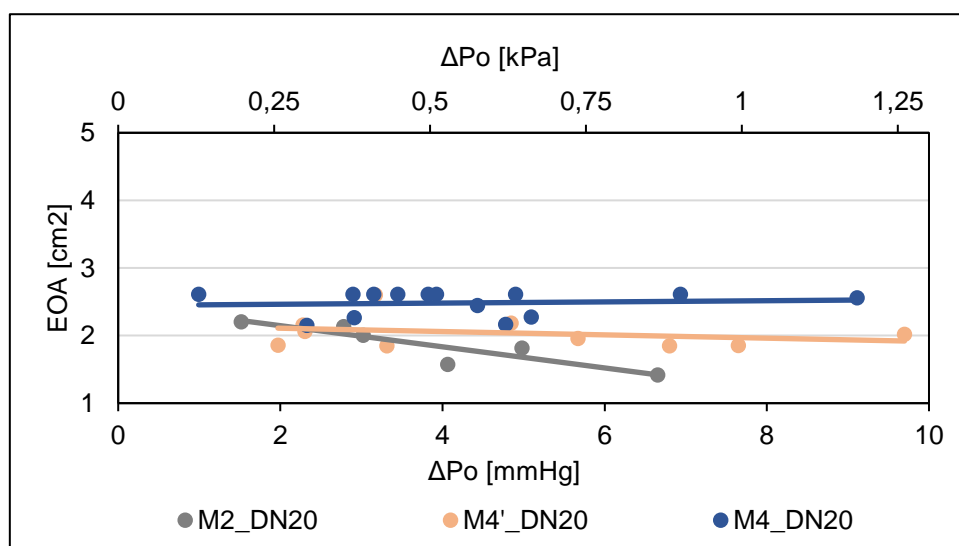


Podczas pracy najmniejszych egzemplarzy modelu M2 zauważalny jest dynamiczny wzrost pola otwarcia wraz ze wzrostem średniej wartości objętościowego natężenia przepływu. Takiej tendencji nie obserwuje się ani dla większych protez modelu M4', ani dla protez dwóch pozostałych modeli.



Rys. 8.18. Zmiana efektywnego pola otwarcia EOA badanych modeli o średnicy nominalnej DN 22 mm w zależności od zmiany natężenia przepływu Q

Spadek wielkości efektywnego pola otwarcia protezy M2 w wyniku zmniejszenia się natężenia przepływu powoduje gwałtowny wzrost różnicy ciśnienia mierzonej w chwili generowania tego pola – Rys. 8.19. Oznacza to, że efektywność modelu M2 jest zależna od warunków pracy protezy.



Rys. 8.19. Zmiana efektywnego pola otwarcia badanych modeli w zależności od różnicy ciśnienia dla modeli o średnicy nominalnej DN 20 mm

Współczynnik przewężenia C_c jest wskaźnikiem stopnia zaawansowania stenozы aortalnej. Dla wszystkich trzech badanych modeli średnia wartość C_c jest większa od 0,7 co stanowi umowną granicę występowania AS – tabela 8.12.

Tabela 8.12. Średnie wartości współczynnika przewężenia C_c badanych modeli z uwzględnieniem odchylenia standardowego

	M2	M4'	M4
C_c	$0,82 \pm 0,06$	$0,79 \pm 0,06$	$0,83 \pm 0,05$

Dla wszystkich trzech modeli protezy średnia wartość współczynnika przewężenia jest zbliżona. Wynika to z przyjętego sposobu wyznaczenia EOA, który jest ściśle zależny od GOA. Najniższa wartość C_c modelu M4' uwarunkowana jest najniższą średnią EOA tej protezy.

8.5.3. Czas reakcji konstrukcji na zmianę warunków przepływu

Zastawki serca pełnią rolę zaworów zwrotnych, czyli zapewniających przepływ tylko w jednym kierunku. W przypadku zastawek aortalnych – z lewej komory do głównej tętnicy – aorty. Funkcjonalna proteza zastawki zapewnia jak najmniejszą falę zwrotną krwi do jam serca, powstającą podczas jej zamykania. Jej obecność jest nieunikniona. Im szybciej następuje faza zamykania, tym mniejsza objętość krwi cofnie się do komory. Szybka reakcja konstrukcji na zmianę warunków przepływu pulsacyjnego świadczy o wysokiej wydajności protezy zastawki oraz zapobieganiu obciążeniu mięśnia sercowego.

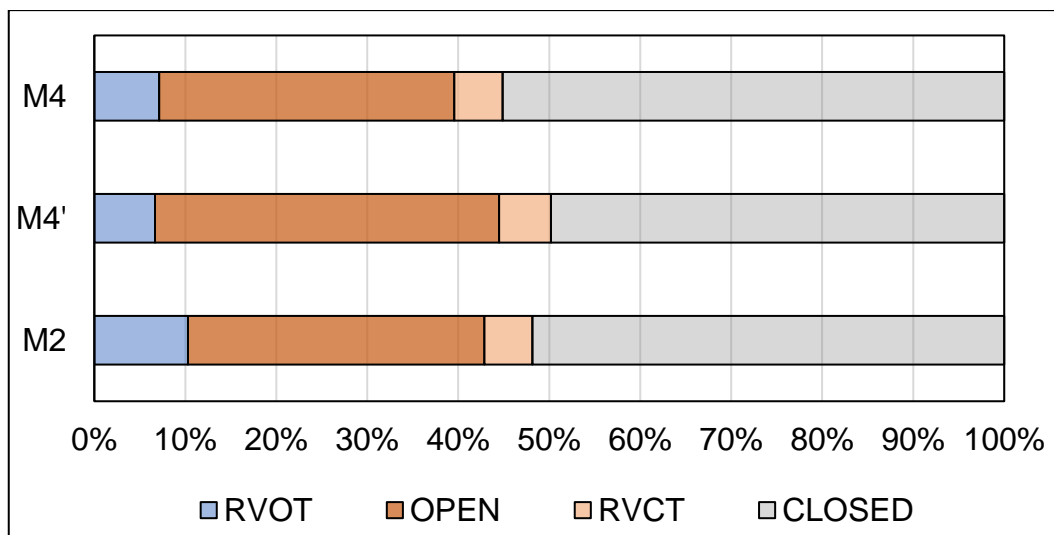
W tabeli 8.13. zestawiono średnie czasy trwania trzech faz cyklu pracy naturalnej zastawki serca z czasami wyznaczonymi na podstawie analizy zarejestrowanego obrazu pracy modeli M2, M4' i M4. Wyróżniono czasy trzech faz cyklu – czas wyrzutu (ET), czyli moment od chwili, gdy proteza rozpoczyna się otwierać, osiąga pełne otwarcie i następnie się zamyka, czas szybkiego otwierania (RVOT) i szybkiego zamykania (RVCT).

Tabela 8.13. Średnie wartości czasu trwania wybranych faz cyklu badanych modeli z uwzględnieniem odchylenia standardowego

	Dane wg [136]	Dane wg [124]	Dane wg [137]	M2	M4'	M4
ET [ms]	329 ± 63	278 ± 70	321 ± 23	337 ± 42	369 ± 31	321 ± 37
RVOT [ms]	58 ± 11	24 ± 9	70 ± 27	72 ± 29	49 ± 17	51 ± 4
RVCT [ms]	40 ± 5	28 ± 5	92 ± 23	37 ± 7	42 ± 8	38 ± 4

Średnie wartości czasu trwania otwierania i zamykania modeli M2, M4' i M4 są porównywalne z czasami trwania tych samych faz naturalnej zastawki aortalnej. Przywołane w tabeli 8.13. źródła literaturowe nie zawierają informacji dotyczącej całkowitego czasu trwania cyklu pracy obserwowanych zastawek, dlatego z analizy porównawczej z modelami protezy HAB wykluczono czas trwania fazy, podczas której proteza jest zamknięta (CLOSED). Możliwe jest zatem porównanie procentowego udziału poszczególnych faz cyklu jedynie między badanymi modelami, co zaprezentowano na Rys. 8.20. Model M2 otwiera się najdłużej – czas szybkiego otwierania zajmuje średnio 10,3% jego cyklu pracy. Dla modelu M4' RVOT stanowi średnio 5,7%, dla M4 – 7,1% średniego czasu trwania całego cyklu, jednak pod względem ilościowym model M4 otwiera się najszybciej. Dla przepływu o większym natężeniu średni czas otwierania modeli spada, co ilustruje wykres zależności RVOT od objętościowego natężenia przepływu Q – Rys. 8.22.





Rys. 8.20. Udział procentowy poszczególnych faz cyklu pracy badanych modeli protez, gdzie RVOT – czas szybkiego otwierania protezy, OPEN – czas fazy pełnego otwarcia i powolnego zamykania, RVCT – czas szybkiego zamykania, CLOSED – czas, podczas którego proteza jest zamknięta.

Czas reakcji konstrukcji na zmieniające się warunki w jakich pracuje zależy również od środowiska pracy, dlatego wariancję dla RVOT i RVCT – tabela 8.14 i 8.15. wyznaczono z uwzględnieniem czasu trwania jednego cyklu dla poszczególnych modeli geometrycznych. Zakres zmian wielkości RVOT i RVCT dla modelu M2 jest niedopuszczalnie szeroki, co wynika z cech modelu.

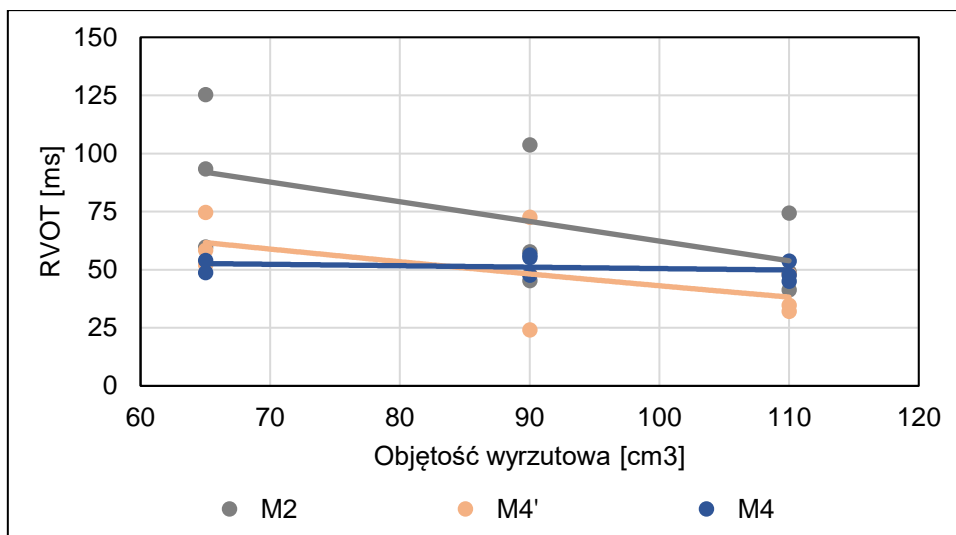
Tabela 8.14. Cechy danych pomiarowych ze zbioru RVOT

	M4			M4'			M2		
Czas trwania cyklu [ms]	800	700	600	800	700	600	800	700	600
Średnia [ms]	51,67	47,33	54,33	65,33	39	44	101,17	66,67	48,67
Odchyl.standardowe [ms]	4,04	2,08	0,58	15,04	17,35	10,58	23,84	28,54	10,48
Wariancja	16,33	4,33	0,33	226,33	301	112	568,17	814,67	109,87

Tabela 8.15. Cechy danych pomiarowych ze zbioru RVCT

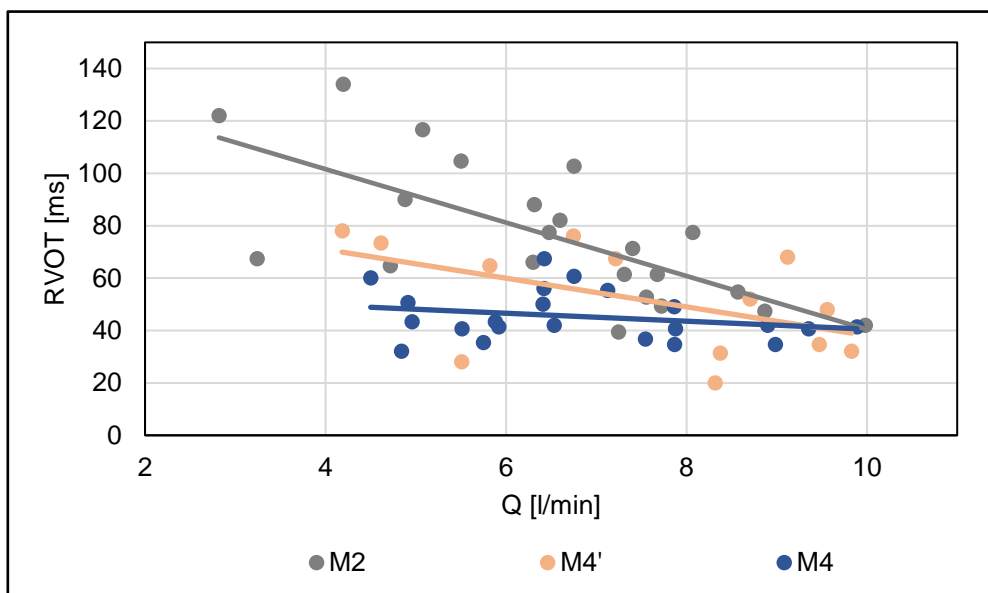
	M4			M4'			M2		
Czas trwania cyklu [ms]	800	700	600	800	700	600	800	700	600
Średnia [ms]	33,33	40,33	42	44,67	46,67	35	34	40,5	44
Odchyl.standardowe [ms]	2,89	1,53	2	3,06	5,03	6,24	8,74	9,33	6,6
Wariancja	8,33	2,33	4	9,33	25,33	39	76,4	87,1	43,6

Dla modeli M2 i M4' wzrost objętości wyrzutowej powoduje niemal proporcjonalny spadek czasu trwania fazy otwierania. Zwiększenie objętości o 41% skraca RVOT modelu M2 o 39%, modelu M4' o 42% - Rys. 8.21. Średni czas otwierania modelu M4 wraz ze wzrostem objętościowego natężenia przepływu maleje nieznacznie. Dla największych natężeń przepływu przez wszystkie modele (ok. 10l/min) średni czas otwierania jest bardzo zbliżony i wynosi średnio ok. 40 ms.



Rys. 8.21. Zmiana czasu trwania fazy otwierania badanych modeli w zależności od zmiany objętości wyrzutowej

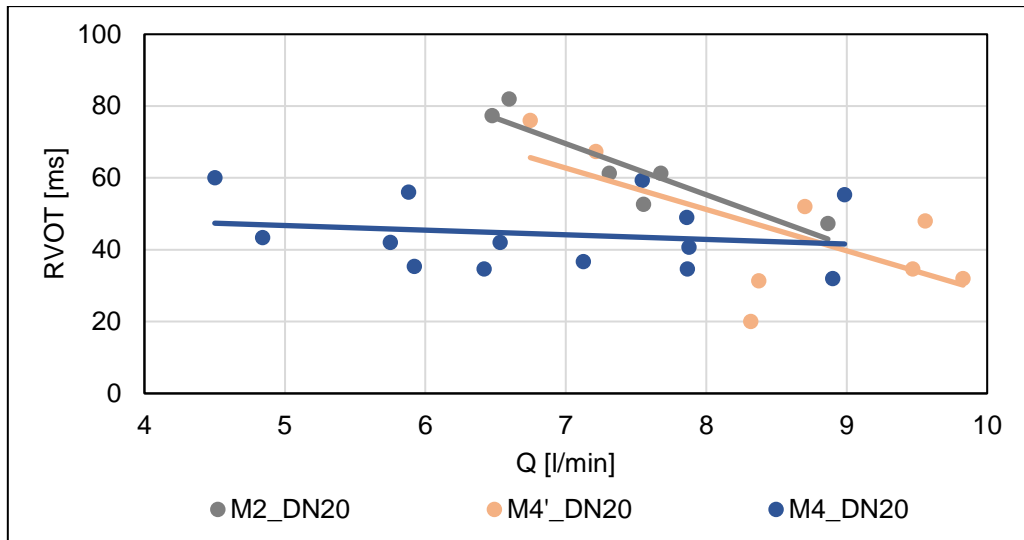
Modele M2 i M4' otwierają się wyraźnie szybciej, gdy objętościowe natężenie przepływu przez nie rośnie – Rys. 8.22. Dla modelu M4 szybkość otwierania praktycznie nie zależy od objętościowego natężenia przepływu Q . Ten sam charakter zmian czasu trwania fazy szybkiego otwierania obserwuje się bez względu na wymiar średnicy nominalnej dla każdej z badanych konstrukcji, ale dynamika tych zmian zmienia się w zależności od średnicy nominalnej danego modelu konstrukcji – Rys. 8.23 i Rys. 8.24.



Rys. 8.22. Zmiana czasu trwania fazy otwierania badanych modeli w funkcji objętościowego natężenia przepływu

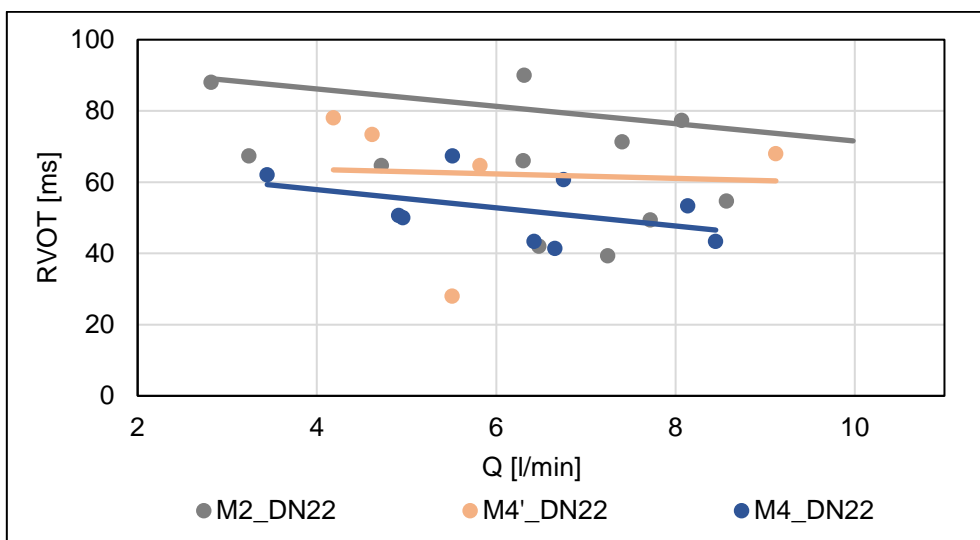
Dla modeli o najmniejszej średnicy nominalnej – 20 mm różnica w czasie reakcji konstrukcji na napływającą objętość wyrzutową medium między modelami M2 i M4' a modelem M4 jest znacząca. Dla średniego objętościowego natężenia przepływu równego 6,5 l/min M4 otwiera się dwukrotnie szybciej od dwóch pozostałych konstrukcji.





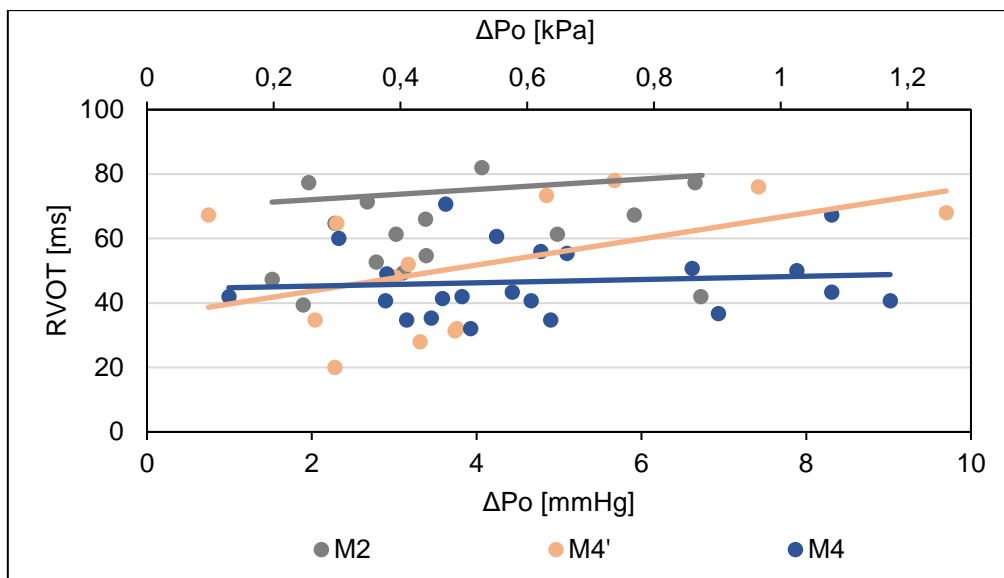
Rys. 8.23. Zmiana czasu trwania fazy otwierania badanych modeli o średnicy nominalnej DN 20 w funkcji objętościowego natężenia przepływu

Dla większych modeli dynamika skrócenia RVOT wraz ze wzrostem średniego objętościowego natężenia przepływu spada dla modeli M2 i M4', natomiast pod względem ilościowym faza szybkiego otwierania dla tych egzemplarzy jest dłuższa.



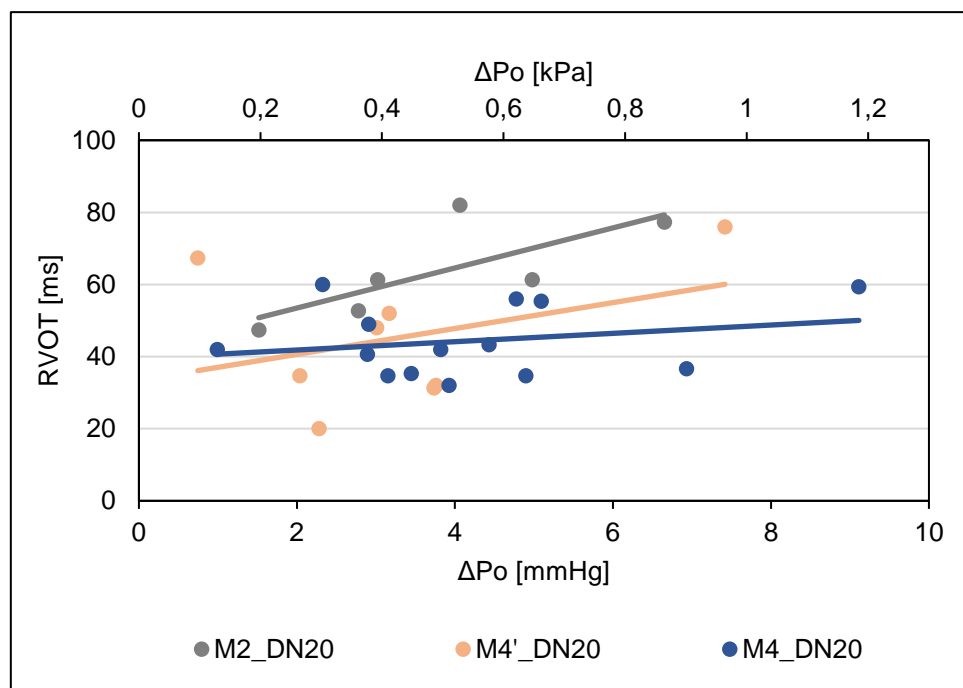
Rys. 8.24. Zmiana czasu trwania fazy otwierania badanych modeli o średnicy nominalnej DN 22 w funkcji objętościowego natężenia przepływu

Czas otwierania jest dłuższy dla tych egzemplarzy protez, dla których wartość różnicy ciśnienia mierzonej między wlotem, a wylotem (ΔP_0) jest większa – Rys. 8.25. Wynika to z tego, że dla warunków pracy o większym natężeniu przepływu, co powoduje wydłużenie czasu reakcji konstrukcji, protezy generują większą różnicę ciśnienia w chwili swojego pełnego otwarcia. Wyraźny wzrost wydłużenia RVOT w funkcji ΔP_0 odnotowuje się dla modelu M2 i M4'.



Rys. 8.25. Czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego pola otwarcia przez badany model w zależności od różnicy ciśnienia

Zbliżony charakter wzrostu RVOT obserwuje się dla każdego z modeli bez względu na średnicę nominalną. Wykres umieszczony na Rys. 8.26 uwzględnia zmianę czasu trwania otwierania w zależności od ΔP_o jedynie dla protez o średnicy DN 20 mm. Długość czasu otwierania nie jest zależna od ΔP_o , a jedynie jego zmiana uwarunkowana jest czynnikiem wpływającym bezpośrednio na zmianę ΔP_o . Oznacza to zatem, że czas otwierania się modelu zależy głównie od jego konstrukcji. Szybkość otwierania protezy zastawki świadczy o wielkości oporów jakie jej konstrukcja stawia przepływowi.

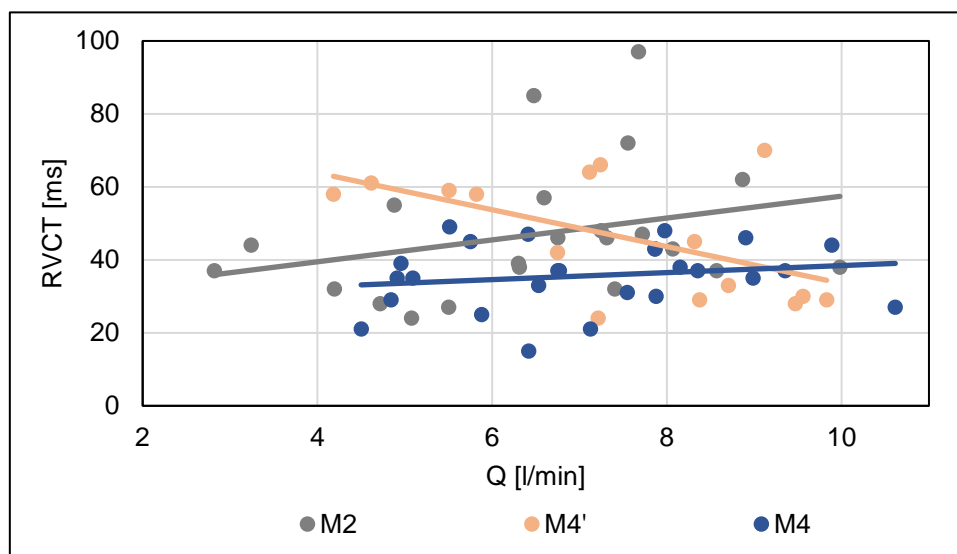


Rys. 8.26. Zmiana czasu trwania otwierania dla modeli o średnicy nominalnej DN 20 mm w zależności od różnicy ciśnienia generowanej przez model

Dynamika wydłużenia czasu osiągnięcia przez model M4' pełnego otwarcia dla mniejszych średnic nominalnych jest zbliżona do dynamiki zmiany RVOT modelu M2, jednak czas reakcji płatków na napływającą objętość wyrzutową płynu jest znacznie krótszy.

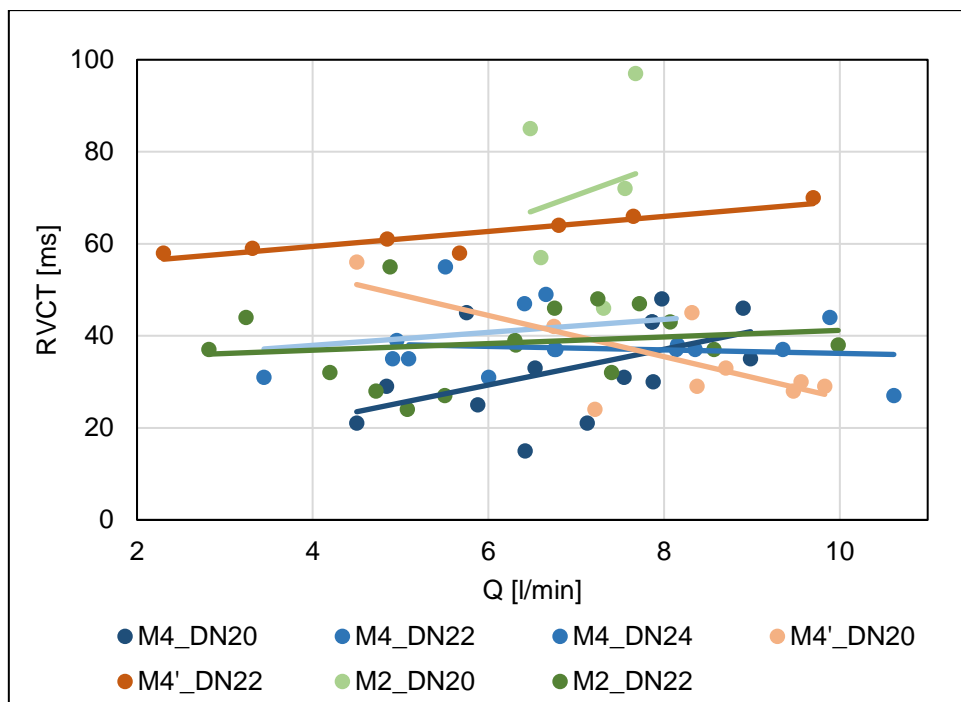
Tak jak w chwili otwierania protezy zastawki czas reakcji płatków na nadchodzącą falę przepływu jest krótszy dla większych wartości objętościowego natężenia przepływu, tak podczas zamykania ten czas powinien wydłużać się. Wynika to z charakteru przepływu, który narzucany jest przez przemieszczenie tłoka pompy symulującej pracę serca. Jego powrót do pozycji wyjściowej wywołuje warunki odpowiadające rozkurczowi serca, który zachodzi mniej dynamicznie niż faza skurczu (faza 3. na Rys. 8.4).

Zamknięcie protezy wywołane jest spadkiem wartości różnicy ciśnienia będącej konsekwencją rozkurczu lewej komory serca, czy odnosząc się do układu badawczego, powrotu tłoka pompy do pozycji wyjściowej. Towarzyszy temu spadek prędkości strumienia przepływu, a następnie zmiana jego kierunku. Dla przepływów o większym natężeniu zachodzi ona dłużej, co wydłuża czas zamykania protezy zastawki. Poddane obserwacjom modele M2 i M4 wykazują spodziewaną tendencję wydłużenia czasu zamykania dla większych wartości objętościowego natężenia przepływu – Rys. 8.27.



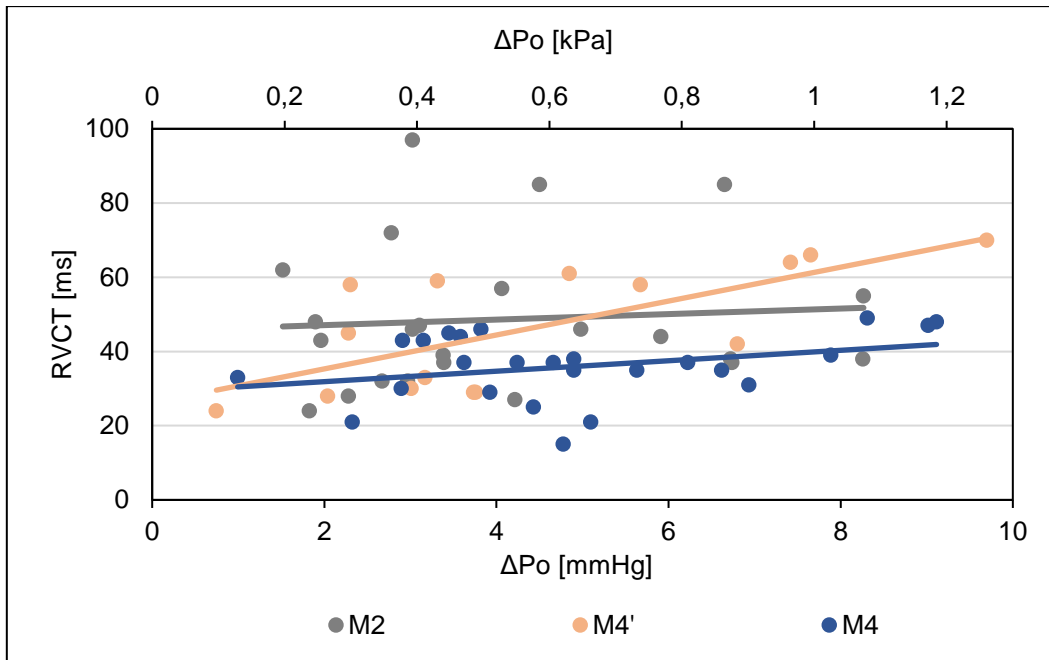
Rys. 8.27. Zmiana czasu trwania fazy zamykania badanych modeli w funkcji objętościowego natężenia przepływu

Na wykresie uwzględniającym pomiary dokonane podczas prób badawczych, którym poddano modele o różnej średnicy nominalnej, dla modelu M4' obserwuje się wręcz drastyczny spadek RVCT. Dwu i pół-krotne zwiększenie natężenia przepływu skraca średni czas reakcji tych protez o połowę. Takiej tendencji nie zauważono dla pozostałych dwóch badanych konstrukcji.



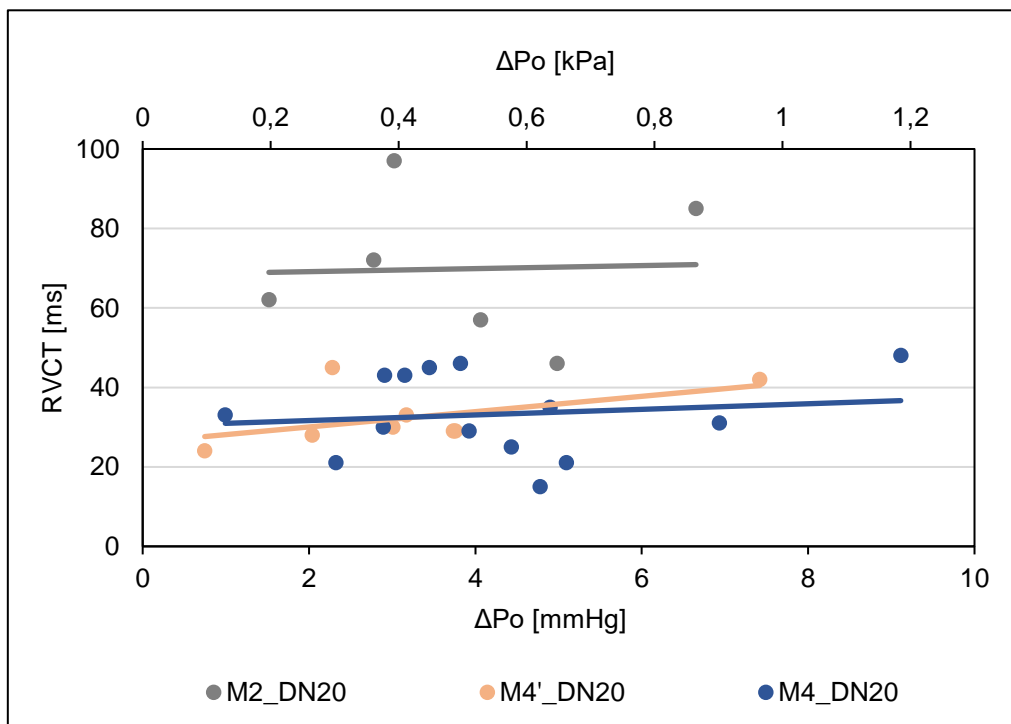
Rys. 8.28. Zmiana czasu trwania zamykania badanych protez w zależności od objętościowego natężenia przepływu dla modeli o różnej średnicy nominalnej

Okazuje się, że dynamika zmiany RVCT modelu M4' jest zależna od wymiaru średnicy nominalnej – Rys. 8.28, dlatego nie powinno się analizować tendencji zmiany czasu trwania zamykania na podstawie pomiarów zarejestrowanych podczas badań protez o różnych średnicach nominalnych. RVCT dla modelu M4' ulega skróceniu w warunkach przepływu o większym natężeniu jedynie dla najmniejszych modeli. Zwiększenie średnicy podstawy protezy zaledwie o 1 mm powoduje odwrócenie charakteru jej pracy w zależności od średniej wartości objętościowego natężenia przepływu. Niewątpliwie jest, że dla niewielkich natężeń czas reakcji konstrukcji M4' podczas zamykania jest najdłuższy spośród wszystkich badanych modeli bez względu na tendencję jego skrócenia, czy wydłużenia w funkcji średniego objętościowego natężenia przepływu. Dla największych natężeń RVCT najmniejszych protez skraca się dynamicznie do najmniejszych wartości, w przypadku większych modeli czas ten jest najdłuższy. Prawdopodobną przyczyną tendencji dynamicznego spadku czasu trwania zamykania protezy dla większych objętościowych natężeń przepływu jest wpływ pompy tłokowej symulującej pracę serca. Podobnie jak podczas pracy modelu M2, w tym przypadku również dochodzi do gwałtownego spadku ciśnienia zamykania. Protezy modelu M4', co ważne – jedynie te o niewielkich wymiarach średnicowych, w odróżnieniu do M2 reagują na ten spadek właśnie dynamicznym skróceniem czasu reakcji konstrukcji w warunkach większego natężenia przepływu.



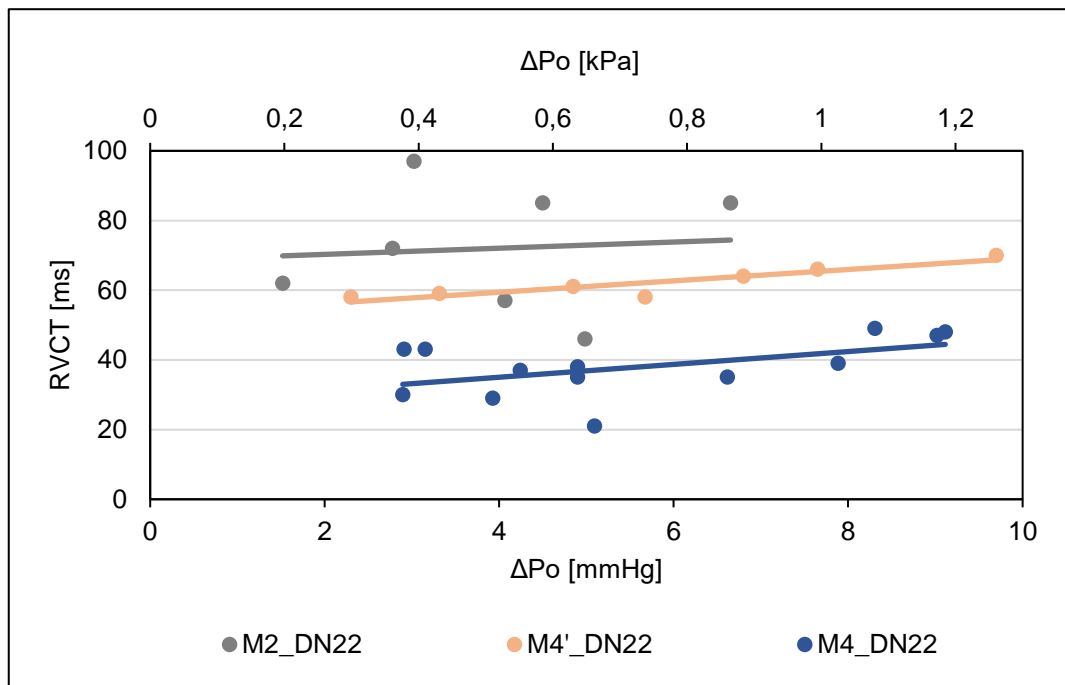
Rys. 8.29. Zmiana czasu trwania fazy szybkiego zamykania badanych modeli w zależności od różnicy ciśnienia ΔP_o

Dynamikę tych zmian obserwuje się również w zależności czasu trwania zamykania od średniej wartości różnicy ciśnienia generowanej przez konstrukcję. Podobnie jak czas otwierania tak też czas zamykania modeli wywołujących większą różnicę ciśnienia podczas pełnego otwarcia jest dłuższy dla każdego z badanych modeli – Rys. 8.29.



Rys. 8.30. Zmiana czasu trwania zamykania modeli o średnicy nominalnej DN 20 mm w zależności od różnicy ciśnienia generowanej przez model

Dla modeli konstrukcji M4', generujących większą różnicę ciśnienia ten czas dynamicznie się wydłuża, co uwarunkowane jest wymiarem średnicowym protez tej konstrukcji – Rys. 8.30 oraz Rys. 8.31. Długość czasu trwania szybkiego zamykania rośnie dla protez o większej średnicy nominalnej, ale charakter zmiany pozostaje ten sam bez względu na ten wymiar.

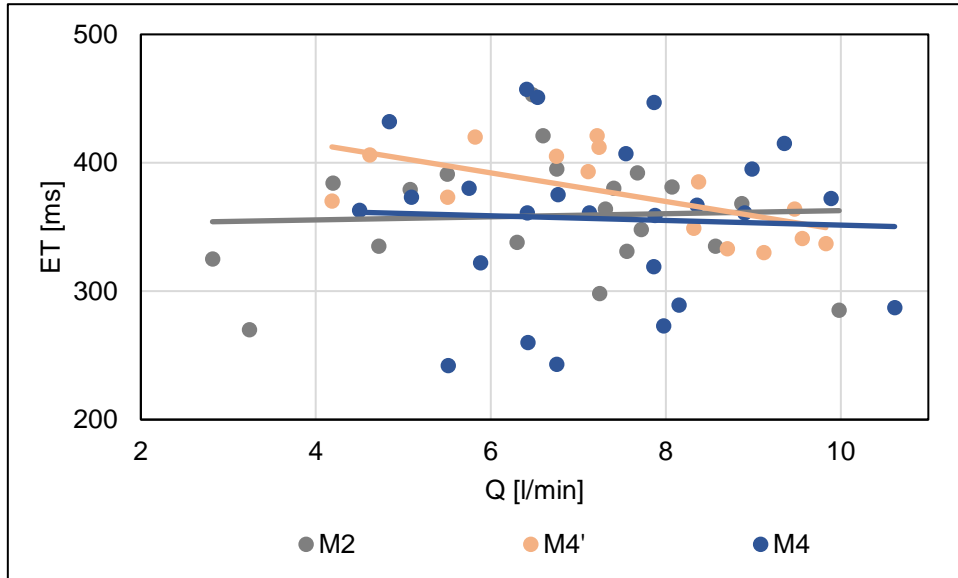


Rys. 8.31. Zmiana czasu trwania zamykania modeli o średnicy nominalnej DN 22 mm w zależności od różnicy ciśnienia generowanej przez model

Czas trwania wyrzutu – ET dla wszystkich modeli zajmuje ok. połowę całego cyklu pracy. Dla modelu M4' ET stanowi najwięcej, bo 50,2%, dla M2 – 48,1%, a M4 – 44,9%. Długość trwania tej fazy jest uzależniona przede wszystkim od RVOT oraz RVCT, dlatego oceny efektywności poszczególnych modeli należy dokonywać z uwzględnieniem zmiany m.in. tych wielkości, czyli przez cały czas w jakim proteza zapewnia przepływ. Bez względu na czas trwania cyklu udział procentowy poszczególnych faz określających położenie tłoka pompy jest stały. Średnia wartość objętościowego natężenia przepływu przez protezę zastawki rośnie w wyniku zwiększenia objętości wyrzutowej lub/i w wyniku skrócenia czasu trwania pełnego cyklu pracy. Dlatego, pod względem ilościowym, czas trwania fazy wyrzutu powinien ulec skróceniu wraz ze wzrostem objętościowego natężenia przepływu. Oprócz czasu otwierania i zamykania na długość fazy wyrzutu wpływa również czas, w którym dana proteza wykazuje pełne otwarcie. Na to w jakiej chwili oraz jak dynamicznie dojdzie do przejścia między poszczególnymi fazami w największym stopniu ma wpływ konstrukcja protezy. Od niej zależy również jak szybko rozpocznie i zakończy się faza wyrzutu. Na wykresie uwzględniającym zależność zmiany czasu trwania fazy wyrzutu od średniego objętościowego natężenia przepływu dla protez o różnych średnicach nominalnych, dla modeli M2 i M4 nie obserwuje się wyraźniej tendencji wzrostu lub spadku wartości ET. W odróżnieniu do zmiany wartości ET dla modelu M4', dla którego widoczne jest bardzo

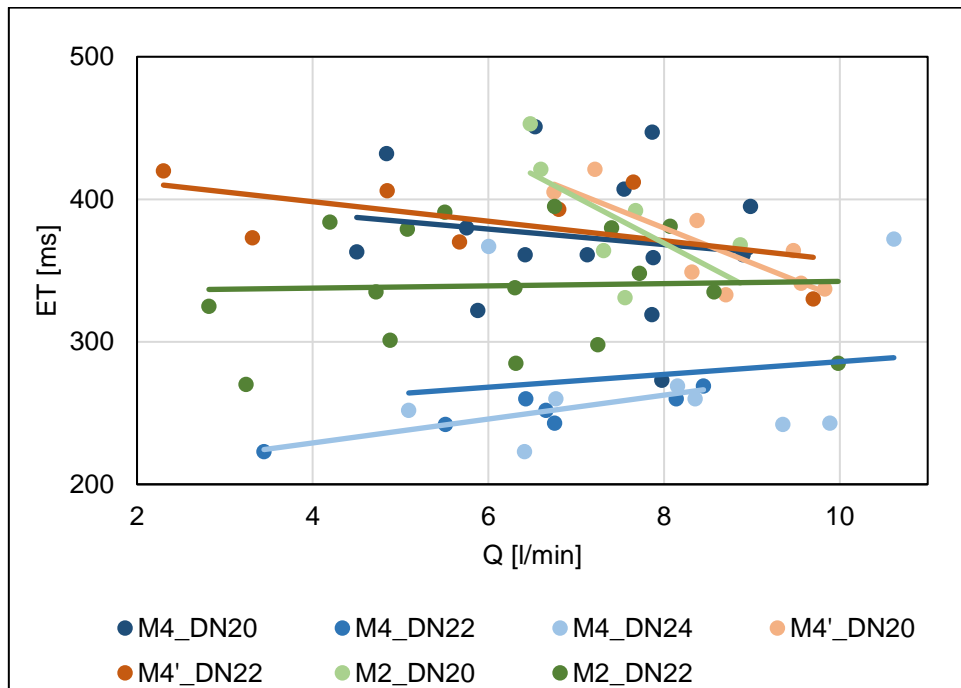


dynamiczne skrócenie czasu trwania fazy wyrzutu – Rys. 8.32. Tendencję zmiany czasu trwania fazy wyrzutu wraz ze wzrostem średniego objętościowego natężenia przepływu przez modele można określić uwzględniając pomiary dokonane jedynie podczas prób badawczych protez o tej samej średnicy nominalnej.



Rys. 8.32. Zmiana czasu trwania fazy wyrzutu badanych modeli w funkcji objętościowego natężenia przepływu

Okazuje się, że czas wyrzutu dla modeli o mniejszych średnicach ulega skróceniu, a dla większych wymiarów średnicowych protezy czas ten wydłuża się wraz ze wzrostem średniego objętościowego natężenia przepływu – Rys. 8.33.



Rys. 8.33. Zmiana czasu trwania fazy wyrzutu badanych protez w zależności od objętościowego natężenia przepływu dla modeli w zależności od wymiaru średnicy nominalnej

Taką tendencję obserwuje się dla każdego z badanych modeli, jednak dynamika tych zmian uzależniona jest od cech konstrukcyjnych.

Występowanie turbulencji przepływu krwi przez zastawkę aortalną wynika z charakteru oraz środowiska jej pracy. Zachodzące w sąsiedztwie protezy zmiany ciśnienia oraz prędkości przepływu cechują się dużym przedziałem zmienności. Dlatego właśnie wymagania konstrukcyjne stawiane substytutom zastawek serca, które mają spełniać swoją funkcję jak najdłużej, są tak wysokie. Im mniejsza dynamika zmian parametrów określających charakter pracy protezy dla różnych warunków przepływu, przy jednoczesnym zachowaniu jak najwyższej efektywności jej pracy, tym mniejsze jest ryzyko uszkodzeń konstrukcji oraz innych powikłań związanych ze wszczępieniem protezy zastawki aortalnej (np. rozwarstwienia ściany aorty w miejscu występowania dużych gradientów ciśnienia).

8.6. Omówienie wyników badań

Trzy warianty geometryczne – M2, M4' oraz M4 poddano badaniom *in vitro* w celu przeprowadzenia analizy porównawczej jakości ich pracy. Każda z prób badawczych polegała na zasymulowaniu pracy modelu w środowisku zbliżonym do tego, w którym docelowo proteza ma pełnić swą funkcję substytutu zastawki aortalnej. Obserwacji poddano modele o różnych wymiarach nominalnych, dla tych samych parametrów nastawnych stanowiska obserwacyjno-pomiarowego determinujących warunki przepływu medium przez badane modele. Każdy egzemplarz protezy wykonano z materiału polimerowego wytwarzanego drogą hodowli tlenowego szczepu bakterii, zwanego nanocelulozą bakteryjną. Wykonane zgodnie z projektem, przez doświadczony zespół kardiochirurgów protezy wszyto do wypreparowanych fragmentów świńskiej aorty. Rozmiar protezy dobierano na podstawie wielkości wymiaru średnicowego naczynia, zgodnie z zasadą nadcięcia stosowanego podczas implantacji protez zastawek aortalnych u ludzi.

Model M2 cechuje się bardzo dynamiczną reakcją konstrukcji, do której dochodzi w wyniku odpowiedzi na zmiany warunków hydrodynamicznych środowiska jego pracy. Gdy protezy tego modelu pracują w warunkach dużego natężenia przepływu wówczas wartość różnicy ciśnienia mierzonego przed i za protezą w chwili pełnego otwarcia spada najbardziej dynamicznie. Dodatkowo wymaga on największego spadku ciśnienia aortalnego do wartości umożliwiającej zamknięcie. Ciśnienie zamykania dla tej protezy wynosi średnio zaledwie $6,47 \pm 1,49$ kPa ($48,5 \pm 11,2$ mmHg) przy średnim ciśnieniu rozkurczowym w aorcie sięgającym $11,53 \pm 0,61$ kPa ($86,5 \pm 4,6$ mmHg). Wraz ze spadkiem wartości ciśnienia mierzonego za protezą natężenie przepływu maleje. Proteza zamyka się w chwili, gdy tłok pompy wykonuje już ruch powrotny do pozycji wyjściowej. Generuje to falę zwrotną. Im większy spadek ciśnienia aortalnego wymuszającego zamknięcie protezy tym większe ryzyko zwiększenia objętości fali zwrotnej. Taka cecha ogranicza funkcjonalność protezy zastawki aortalnej. Zjawisko to może się nasilać dla

większych natężeń przepływu. Model M2 jako jedyny z testowanych wykazuje tendencję do znaczącego obniżenia wartości ciśnienia zamykania wraz ze wzrostem objętości wyrzutowej.

Średnia długość czasu trwania fazy wyrzutu modelu M2, na którą oprócz pełnego otwarcia składa się również otwieranie i zamykanie, jest porównywalna z ET modelu M4, co nie musi oznaczać, że efektywność tych modeli jest zbliżona. Ze względu na zależność długości trwania fazy wyrzutu od wielkości wspomnianych składowych, charakter zmiany czasu trwania którejkolwiek z nich należy analizować z uwzględnieniem zmiany pozostałych. Protezy M2 otwierają się najdłużej bez względu na swój wymiar nominalny – zajmuje im to średnio 10,3% czasu trwania jednego cyklu pracy. Czas ich zamykania również nie zalicza się do najkrótszych – trwa średnio 5,5% czasu trwania cyklu. Podobnie jak model M4 wydłuża się on dla większych natężeń przepływu. Czas wyrzutu dla protez modelu M2 o dużej średnicy nominalnej jest znacząco dłuższy od M4 i porównywalnie krótszy od M4'. Widoczny jest wpływ czasu trwania otwierania się tych protez na wydłużenie się fazy wyrzutu. Model M2 otwiera się najdłużej, co bezpośrednio wpływa na średnią wartość objętościowego natężenia przepływu, która jest o ok. 1 l/min mniejsza w porównaniu z pozostałymi modelami. Płatki egzemplarzy modelu M2 reagują najdłużej na chwilowe zmiany przepływu, co ogranicza efektywność protezy. Wiąże się to z wygenerowaniem niewielkiego pola otwarcia. Zauważa się dynamiczny spadek jego wartości, będący odpowiedzią na wzrost średniej wartości objętościowego natężenia przepływu przez najmniejsze protezy modelu M2. Towarzyszy temu gwałtowny wzrost różnicy ciśnienia mierzonego przed i za protezą w chwili jej pełnego otwarcia. Jest to cecha, która ogranicza efektywność konstrukcji w tych warunkach pracy. Nie obserwuje się jej dla pozostałych modeli.

Kolejny poddany badaniom in vitro model – M4' generuje niewiele większą różnicę ciśnienia podczas pełnego otwarcia od modelu M2 (odpowiednio: $0,57 \pm 0,33$ i $0,54 \pm 0,28$ kPa czyli $4,28 \pm 2,51$ i $4,07 \pm 2,1$ mmHg). Towarzyszy temu większe o niespełna 1 l/min średnie objętościowe natężenie przepływu. Podobnie – zamknięcie M4' generowane jest przez gwałtowny spadek ciśnienia aortalnego do $7,45 \pm 1,44$ kPa ($55,9 \pm 10,8$ mmHg). Może to wpływać, w naturalnym środowisku pracy tej konstrukcji, na ograniczenie funkcjonalności protezy oraz narazić konstrukcję na gwałtowny wzrost naprężeń sprzyjający procesom degradacyjnym. Model M4' w przeciwieństwie do modelu M2 cechuje tendencja wzrostu wartości ciśnienia zamykania wraz ze wzrostem średniej wielkości objętościowego natężenia przepływu przy jednocześnie towarzyszącym obniżeniu wartości ciśnienia otwierania. Mimo, że zarówno podczas pracy modelu M4' jak i M2 dochodzi do drastycznego spadku ciśnienia mierzonego w naczyniu krwionośnym w chwili zamykania, to jedynie najmniejsze modele konstrukcji M4' reagują na tę zmianę dynamicznym skróceniem czasu trwania tej fazy. Im większe natężenie przepływu przez nie, czemu towarzyszy wzrost ciśnienia zamykania, a tym samym zmniejszenie gwałtownego spadku ciśnienia aortalnego, tym krótszy czas reakcji płatków. Dla większych



proteż modelu M4' ciśnienie zamykania również wzrasta wraz ze wzrostem średniego objętościowego natężenia przepływu, ale jego wartości są niższe. Mimo wzrostu objętościowego natężenia przepływu, przekłada się to na konieczność większego spadku ciśnienia, co w konsekwencji wydłuża czas zamykania. Dla modelu M2 oraz M4 jest on zdecydowanie krótszy niż modelu M4' dla całego zakresu średnich wartości objętościowego natężenia przepływu – średnio zajmuje on niespełna 6% czasu trwania cyklu. Otwieranie proteż modelu M4' o najmniejszej średnicy nominalnej zachodzi w podobnym czasie co odpowiadającym im proteżom modelu M2. Dynamika zmiany czasu ich otwierania jest również zbliżona. Te o większej średnicy nominalnej otwierają się szybciej niż M2, a zmiana długości czasu trwania fazy otwierania w zależności od wielkości średniego natężenia przepływu zachodzi mniej dynamicznie. Charakter zmian czasu trwania zamykania i otwierania modelu M4' znacząco wpływa na przebieg fazy wyrzutu – dynamicznie ją skracając w przypadku mniejszych proteż pracujących w warunkach większego objętościowego natężenia przepływu oraz znacząco wydłużając jej czas trwania w stosunku do dwóch pozostałych modeli w przypadku większych proteż.

Średnia wartość różnicy ciśnienia generowanej przez M4' wynosi $0,57 \pm 0,33$ kPa ($4,28 \pm 2,51$ mmHg) i podobnie jak dla dwóch pozostałych modeli rośnie dla mniejszych wartości objętościowego natężenia przepływu. W odróżnieniu jednak od M2 i M4 jej wzrost powoduje jedynie nieznaczny spadek średniej wielkości efektywnego pola otwarcia. Oznacza to, że wzrost różnicy ciśnienia mierzony między wlotem, a wylotem proteż modelu M4' w chwili pełnego otwarcia nie jest uwarunkowany czynnikami konstrukcyjnymi, ale jest konsekwencją zmiany parametrów przepływu. Model M4' generuje najmniejsze pole otwarcia, którego wartość nie wykazuje silnej tendencji zmiany wraz ze wzrostem objętościowego natężenia przepływu. Nie można jednak wskazać tej zależności jako argumentu przemawiającego za ograniczoną efektywnością tej konstrukcji. Mimo, że proteża M4' otwiera się w tym samym stopniu bez względu na natężenie przepływu, to go nie ogranicza. Warto jednak mieć na uwadze, że w naturalnym środowisku pracy bioproteż zastawek serca wielkość efektywnego pola otwarcia spada w czasie użytkowania.

Średnia wartość różnicy ciśnienia mierzona między wlotem a wylotem każdego z badanych modeli jest niższa od wartości różnicy ciśnienia generowanych przez dostępne na rynku bezstentowe bioproteży zastawki aortalnej. Wielkość oporów stawianych przez każdą z konstrukcji w niewielkim stopniu maleje w warunkach przepływu o większym natężeniu. Charakter zmiany średniej wielkości różnicy ciśnienia mierzonej podczas pełnego otwarcia proteż, w zależności od średniego objętościowego natężenia przepływu dla wszystkich trzech modeli, jest porównywalny. Model M4 generuje niewiele wyższą różnicę ciśnienia co model M4' – $0,75 \pm 0,31$ kPa ($5,6 \pm 2,32$ mmHg). Szczególnie wyróżniający go spośród wszystkich badanych modeli jest brak gwałtownego spadku ciśnienia aortalnego generującego zamknięcie proteży. Wysoka średnia wartość ciśnienia zamykania, która rośnie wraz ze zwiększeniem natężenia przepływu, zmniejsza ryzyko

wystąpienia nadmiernej fali zwrotnej. Ciśnienie wywołujące otwarcie protezy również jest najwyższe.

Czas reakcji konstrukcji modelu M4 jest porównywalny z czasem reakcji naturalnej ludzkiej zastawki aortalnej. Spośród pozostałych modeli M4 wyróżnia najmniejsza zmiana czasu trwania fazy szybkiego otwierania i zamykania w zależności od objętościowego natężenia przepływu. Czasy są nie tylko najkrótsze, ale i tendencja ich zmiany w zależności od warunków przepływu jest najmniejsza. Protezy modelu M4 o najmniejszej średnicy nominalnej otwierają się tak samo szybko bez względu na wzrost średniej wartości natężenia przepływu przez nie, co wyróżnia je spośród egzemplarzy dwóch pozostałych modeli. Dla średniego objętościowego natężenia przepływu równego 6,5 l/min czas reakcji płatków najmniejszych protez M4 na nadchodzącą falę objętości medium jest średnio o 60% krótszy od czasu reakcji pozostałych dwóch modeli. Ta różnica spada wraz ze wzrostem natężenia, jednak wówczas są to warunki przepływu odpowiadające wzmożonej aktywności fizycznej. Dynamika wydłużenia czasu zamykania protez modelu M4 jest zbliżona do M2, lecz jest on krótszy dla egzemplarzy o mniejszej średnicy nominalnej. Większe protezy zamykają się w podobnym czasie. Krótki czas trwania odpowiedzi konstrukcji modelu M4 na zmiany w przepływie pulsacyjnym wyraźnie wpływa na czas trwania fazy wyrzutu, która średnio zajmuje 45% czasu trwania cyklu, czyli o 5% mniej niż w przypadku modelu M4'. Model M4 nie wykazuje tendencji do gwałtownej zmiany czasu trwania otwierania, czy zamykania w zależności od wielkości różnicy ciśnienia generowanej podczas pełnego otwarcia. Zapewnia on największe pole otwarcia, które zwiększa się wraz ze wzrostem natężenia przepływu, ale dynamika tych zmian nie świadczy o obecności czynników, np. konstrukcyjnych, wpływających na zmianę jego wartości. Zmiana wielkości pola otwarcia w zależności od średniej wartości objętościowego natężenia przepływu wynika jedynie ze zmian ustawień stanowiska badawczego. Geometryczne pole otwarcia modelu M4 wynosi średnio $3,50 \pm 0,54 \text{ cm}^2$ i generuje strumień przepływu o polu przekroju (EOA) równym $2,85 \pm 0,59 \text{ cm}^2$. Jest to wielkość konkurencyjna z najlepszymi bioprotezami bezstentowymi dostępnymi obecnie na rynku.

Tabela 8.16. Porównanie cech modeli geometrycznych protezy zastawki aortalnej

	M2	M4'	M4
Q [l/min]	$6,51 \pm 1,81$	$7,48 \pm 1,76$	$7,53 \pm 1,79$
ΔP_o [kPa]	$0,54 \pm 0,24$	$0,57 \pm 0,33$	$0,75 \pm 0,31$
ΔP_o [mmHg]	$4,07 \pm 2,1$	$4,28 \pm 2,51$	$5,6 \pm 2,32$
EOA [cm ²]	$2,67 \pm 0,59$	$2,04 \pm 0,23$	$2,85 \pm 0,59$
GOA [cm ²]	$3,22 \pm 0,52$	$2,75 \pm 0,24$	$3,5 \pm 0,54$
ET [ms]	337 ± 42	369 ± 31	321 ± 37
RVOT [ms]	72 ± 29	49 ± 17	51 ± 4
RVCT [ms]	37 ± 7	42 ± 8	38 ± 4

Podsumowując :

- wszystkie trzy modele geometryczne generują niewielką różnicę ciśnienia mierzonego między wlotem a wylotem protezy (Tabela 8.16);

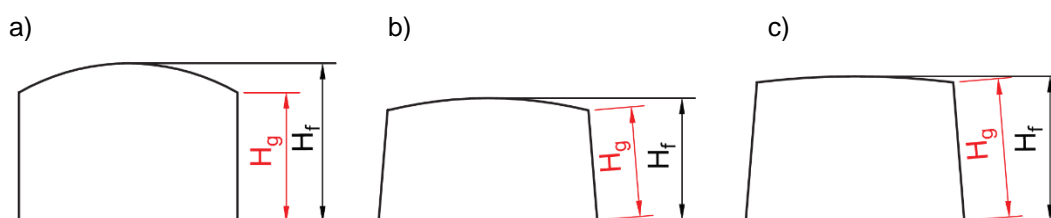


- jedynie podczas zamykania modelu M4 nie występuje niepożądany, gwałtowny spadek ciśnienia aortalnego;
- największą wartość ciśnienia otwierania i zamykania mierzonego w aorcie charakteryzuje się model M4;
- model M2 najdłużej się otwiera, M4' najdłużej zamyka, a model M4 osiąga najkrótszy czas otwierania i zamykania bez względu na warunki pracy (Tabela 8.16);
- model M4' osiąga najmniejsze efektywne pole otwarcia, a M4 największe, którego wartość rośnie wraz ze wzrostem średniego natężenia przepływu (Tabela 8.16).

9. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI I FUNKCJONALNOŚCI MODELI BADAWCZYCH

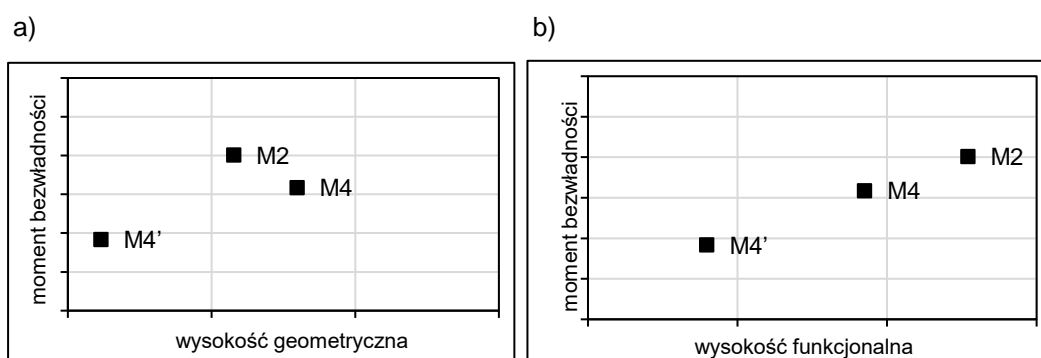
Poddane badaniom *in vitro* modele protezy HAB różnią się szczegółami konstrukcyjnymi, które okazują się mieć wpływ na dynamikę przepływu przez nie. Biorąc pod uwagę przeznaczenie modeli oraz środowisko w jakim mają docelowo spełniać swoją podstawową funkcję – różnica w charakterze przepływu przez każdy z nich oraz wpływ zmian tego charakteru na pracę ich konstrukcji wpływa na funkcjonalność i efektywność. Wpływ cech konstrukcyjnych na jakość pracy protezy zastawki może również uwarunkowywać jej żywotność.

W konstrukcji protezy rozróżniono wysokość na geometryczną (H_g) i funkcjonalną (H_f) płatka - Rys. 9.1. Od wysokości geometrycznej zależne jest położenie szwów komisuralnych. Wysokość funkcjonalna wpływa na wielkość płaszczyzny koaptacji, a jej wymiar jest ściśle związany z miarą promienia R okręgu wpisanego w wykrój, z którego formuje się protezę – głównie od H_f zależna jest zatem długość wolnego brzegu płatka.



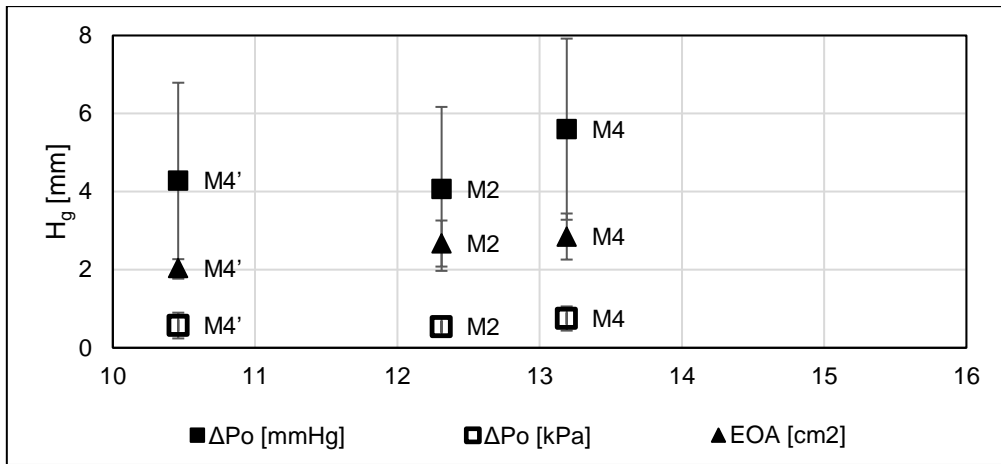
Rys. 9.1. Płatki modeli a) M2 b) M4' i c) M4 z zaznaczonymi wysokościami funkcjonalnymi H_f i geometrycznymi H_g

Wielkość momentu bezwładności płatka względem osi leżącej na jego podstawie uwarunkowana jest szczególnie miarą jego wysokości funkcjonalnej – Rys. 9.2. Znacząco wpływa ona na kształt płatków, a co za tym idzie na funkcjonalność i efektywność protezy.

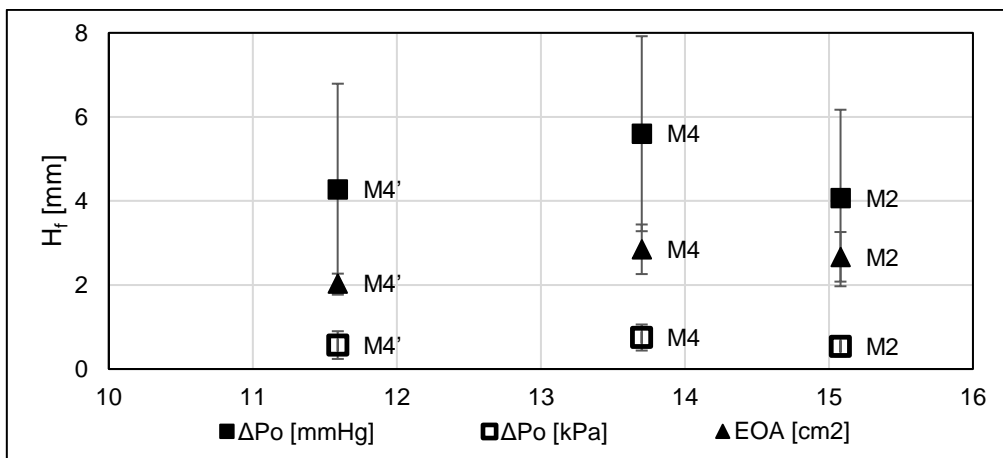


Rys. 9.2. Zmiany wielkości momentu bezwładności płatka protezy w zależności od jego a) wysokości funkcjonalnej, b) wysokości geometrycznej

Miara H_g i H_f wydaje się nie mieć bezpośredniego wpływu na wielkość różnicy ciśnienia mierzonego przed i za protezą w chwili jej pełnego otwarcia – Rys. 9.3 i Rys. 9.4. Nie jest zauważalny wyraźny wzrost bądź spadek wartości ΔP_o wraz ze zmianą wysokości płatka.

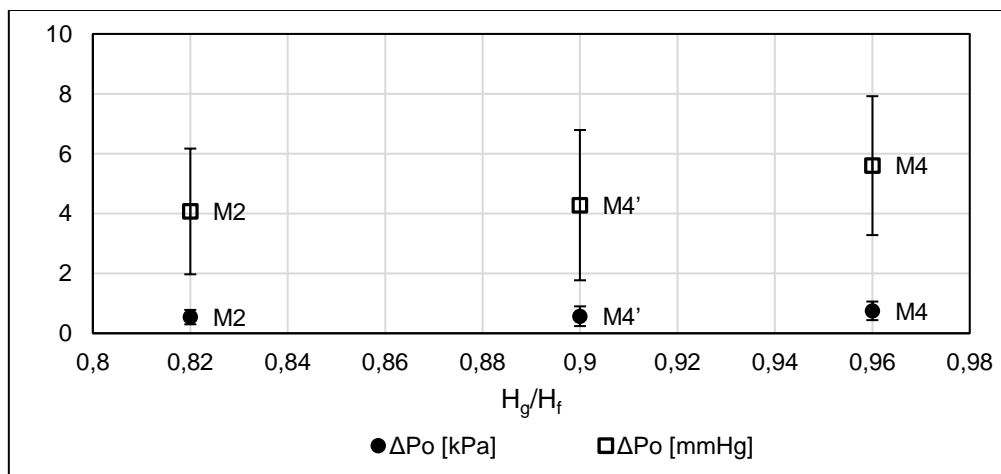


Rys. 9.3. Zmiana parametrów wpływających na efektywność protezy w zależności od miary wysokości geometrycznej H_g płatków



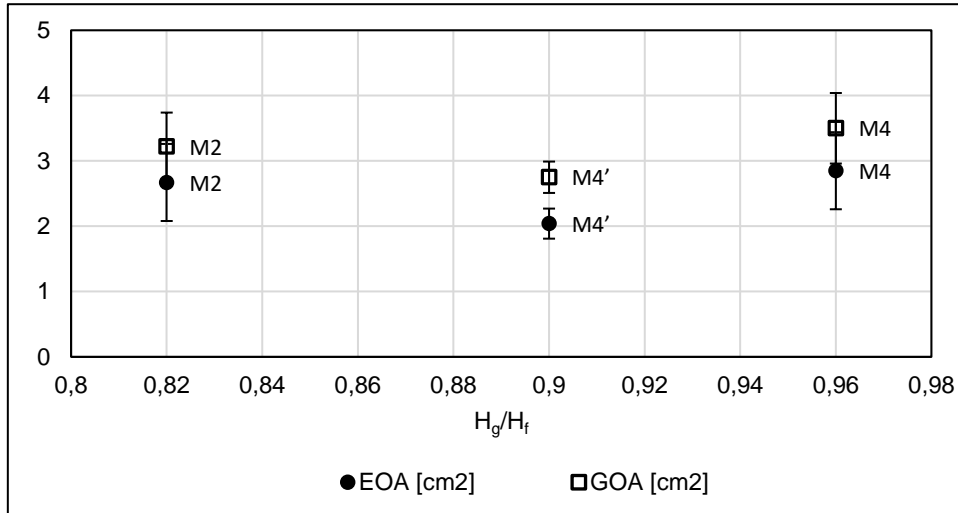
Rys. 9.4. Zmiana parametrów wpływających na efektywność protezy w zależności od miary wysokości funkcjonalnej H_f płatków

Okazuje się jednak, że im stosunek H_g/H_f jest bliższy jedności, tym ΔP_o jest większa – Rys. 9.5. Różnice osiągniętej średniej różnicy ciśnienia między modelami w chwili pełnego otwarcia są niewielkie.



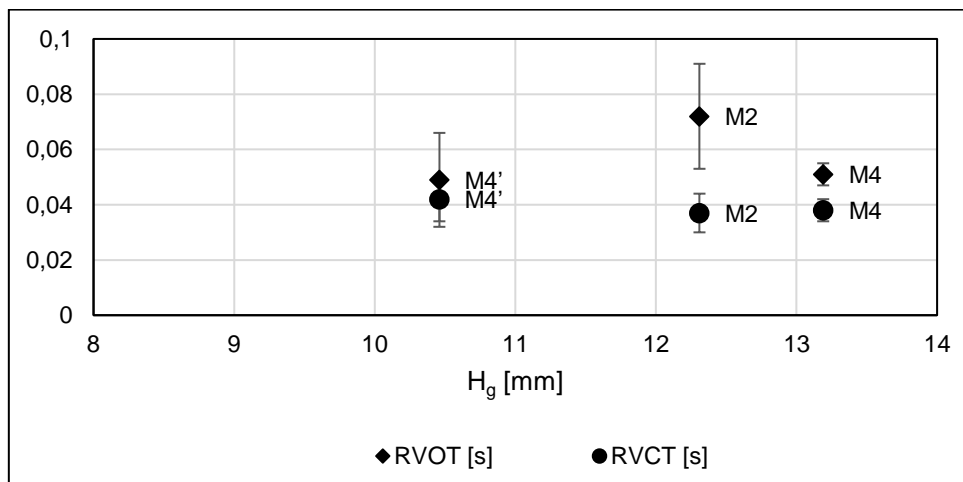
Rys. 9.5. Wielkość różnicy ciśnienia mierzonego przed i za protezą w zależności od wielkości stosunku wysokości geometrycznej i funkcjonalnej płatków protezy H_g/H_f

Efektywne pole otwarcia EOA, którego wartość wyznaczono na podstawie wielkości geometrycznego pola otwarcia GOA jest miarą efektywności protezy zastawki, która nie jest zależna od stosunku H_g/H_f – Rys. 9.6. Jego wartość natomiast rośnie wraz ze wzrostem wysokości, ale do granicznej wartości, która zależy od średnicy nominalnej protezy.



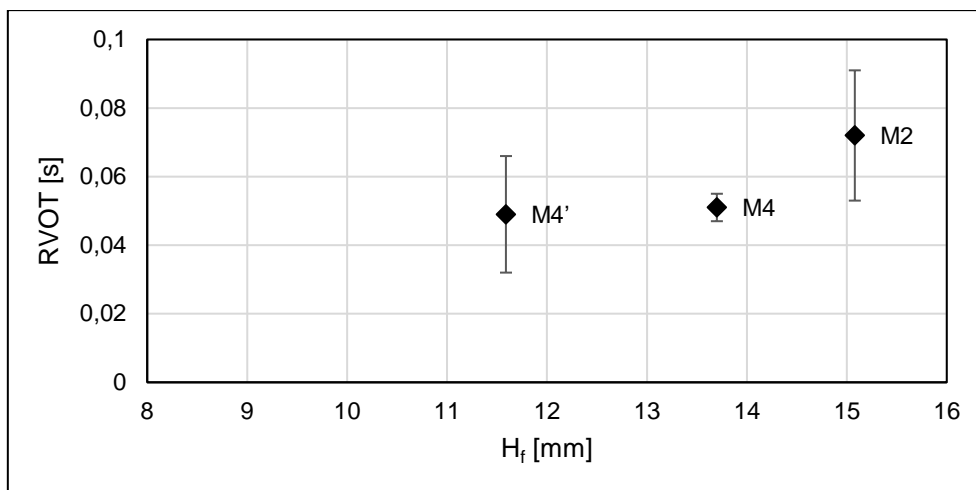
Rys. 9.6. Wielkość efektywnego (EOA) i geometrycznego (GOA) pola powierzchni otwarcia protezy w zależności od stosunku wysokości geometrycznej i funkcjonalnej płatków protezy H_g/H_f

Wysokość geometryczna H_g zdaje się nie mieć bezpośredniego wpływu na szybkość otwierania się protezy w przeciwieństwie do wysokości funkcjonalnej H_f . Im jest ona większa, tym dłuższy jest RVOT - Rys. 9.7 i Rys. 9.8.

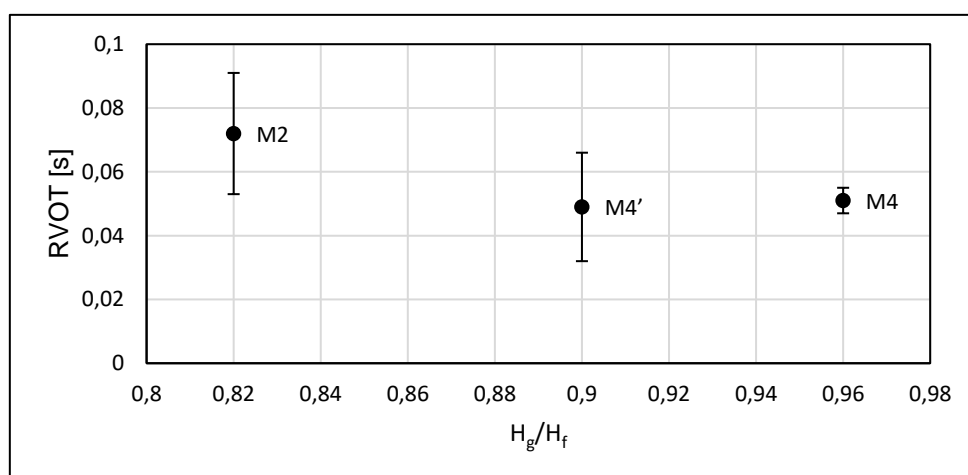


Rys. 9.7. Zmiana czasu otwierania RVOT i zamykania RVCT w zależności od miary wysokości geometrycznej H_g

Mimo iż nie zauważa się wyraźnego wpływu miary wysokości geometrycznej na czas reakcji płatków na zmianę warunków przepływu przez protezę, to okazuje się, że im stosunek H_g/H_f bliższy jedności tym szybciej się ona otwiera - Rys. 9.9.



Rys. 9.8. Zmiana czasu otwierania RVOT w zależności od miary wysokości funkcjonalnej H_f



Rys. 9.9. Czas trwania szybkiego otwierania (RVOT) w zależności od wielkości stosunku wysokości geometrycznej i funkcjonalnej płatków protezy H_g/H_f

Charakter pracy stanowiska obserwacyjno-pomiarowego narzuca rygor czasowy każdej z faz cyklu, dlatego ocena efektywności i funkcjonalności każdego modelu została przeprowadzona na podstawie analizy reakcji konstrukcji na zadane warunki środowiska jej pracy. Długość każdego cyklu, każdej badanej protezy jest uwarunkowana ruchem tłoka. Pompa tłokowa jest źródłem przepływu pulsacyjnego o zadanej charakterystyce, do którego dana konstrukcja dostosowuje się. To właśnie ona warunkuje czas trwania fazy otwierania i wyrzutu. Suma tych czasów jest zależna od ruchu tłoka pompy. Szybkość reakcji konstrukcji na napływającą falę medium wpływa na czas trwania fazy wyrzutu, a co za tym idzie na charakter przepływu.

Model M2 cechuje się największym momentem bezwładności płatka, co skutkuje najdłuższym czasem otwierania protezy tego modelu, szczególnie dla mniejszych objętościowych natężeń przepływu. Dla tych samych warunków czas trwania fazy wyrzutu jest najkrótszy. Dla przepływu o mniejszym natężeniu pole otwarcia tego modelu jest większe niż dla przepływu o większym objętościowym natężeniu. Tendencja spadku możliwości uzyskania pełnego otwarcia może wiązać się ze zbyt wysokim momentem

bezwładności. Konstrukcja modelu M2 nie nadaje w pełni otworzyć się w wyniku zbyt długiego czasu trwania ruchu płatków, czego konsekwencją może być wygenerowanie przepływu o znacznym stopniu turbulencji. Rzutuje to bezpośrednio na wydajność protezy, a w sposób pośredni może obciążać również mięsień sercowy. Negatywnym zjawiskiem zaobserwowanym nie tylko podczas pracy modelu M2, ale również M4' jest gwałtowny spadek ciśnienia aortalnego podczas ich zamykania. Biorąc pod uwagę, że model M2 otwiera się najdłużej można wnioskować, że dynamika spadku ciśnienia generującego zamknięcie protezy została wymuszona właśnie pracą pompy tłokowej. Nie ma pewności, czy w naturalnych warunkach pracy proteza tej konstrukcji nie stanowiłaby obciążenia dla mięśnia sercowego lewej komory. Być może w przywołanym środowisku pracy protezy spadek ciśnienia następowałby dłużej, co zwiększyłoby ryzyko wzrostu fali zwrotnej krwi do lewej komory oraz wydłużyłoby czas trwania cyklu pracy serca. Nie ma też pewności, czy model M2 zamykałby się w tak krótkim czasie jak podczas badań in vitro. Jeśli tak jego funkcjonalność obniżyłaby się, stanowiąc jednocześnie obciążenie dla serca chorego. Gdyby jednak siła mięśnia sercowego narzuciłaby rygor czasu trwania poszczególnych faz – podobnie jak tłok pompy – stanowiłoby to obciążenie również konstrukcji protezy. Mogłoby dochodzić do zwiększenia lokalnych naprężeń, także w ścianie naczynia krwionośnego. Takie miejsca są ogniskiem zmian degradacyjnych.

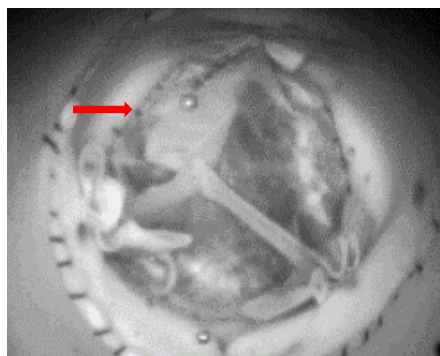
Model M4' generuje najmniejsze spośród obserwowanych i niemal niezmiennie, bez względu na wartość średniego objętościowego natężenia przepływu, pole otwarcia. Niewielki stopień otwarcia protezy zwiększa ryzyko jej stenozy. Dodatkowo, konstrukcja zapewniająca przepływ o danym natężeniu przez niewielkie pole otwarcia jest narażona na występowanie większych naprężeń konstrukcyjnych, będących konsekwencją większych lokalnych prędkości przepływu, niż konstrukcja generująca strumień o większym polu przekroju. Fakt, że proteza zastawki M4' generuje pole otwarcia o tej samej wielkości bez względu na natężenia przepływu przez nią świadczy o tym, że w zadanych warunkach zapewniła swoją maksymalną efektywność już dla najmniejszych wartości objętościowego natężenia przepływu. Następstwem tego jest wydłużenie czasu trwania fazy wyrzutu w warunkach niewielkich natężeń przepływu. To z kolei wymusza gwałtowną reakcję konstrukcji na powracający do położenia wyjściowego tłok pompy. Czas trwania zamykania modelu M4' w wyniku tego gwałtownie spada, czemu dodatkowo towarzyszy natychmiastowy spadek wartości ciśnienia mierzonego w naczyniu krwionośnym. Dla egzemplarzy protez o dużej średnicy nominalnej moment bezwładności jest większy, co wpływa bezpośrednio na fazę ich zamykania wyraźnie ją wydłużając.

Moment bezwładności modelu M4 jest większy od M4' o ponad 70%, czas jego otwierania nieznacznie dłuższy (o średnio 4 ms), a pole otwarcia większe o niespełna 40%. To obrazuje jak duży wpływ na dynamikę pracy protezy zastawki wywierają szczegóły konstrukcyjne. Podczas pracy modelu M4 nie zauważono dynamicznych spadków ciśnienia aortalnego wywołanych ruchem tłoka pompy, wymuszających zamknięcie protezy.

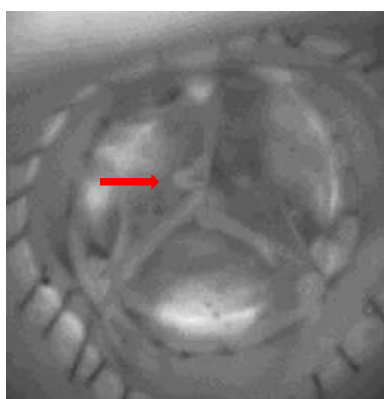
Czas reakcji płatków ma wpływ na wartość ciśnienia zamykania oraz na dynamikę przepływu medium przez protezę. W im krótszym czasie proteza zapewni przepływ określonej objętości medium, tym szybciej dojdzie do rozpoczęcia jej zamykania. Im krótszy czas od chwili, gdy proteza znajduje się w fazie pełnego otwarcia do jej zamknięcia, tym większe prawdopodobieństwo, że zamykanie będzie miało miejsce w warunkach większego ciśnienia aortalnego – do wyrównania się ciśnień dojdzie na wyższym jego poziomie. W konsekwencji czynnik zewnętrzny w postaci tłoka pompy, bądź mięśnia lewej komory serca, nie narzuca zamknięcia się protezy narażając ją na wzrost lokalnych naprężeń. Brak dynamicznych zmian czasu osiągnięcia maksymalnego pola otwarcia protezy może sugerować sposób reakcji płatków w odpowiedzi na lokalne zmiany warunków przepływu, które podczas jednego cyklu pracy zmieniają się bardzo dynamicznie. Mniej dynamiczna reakcja protezy przede wszystkim zmniejsza ryzyko wzrostu wartości lokalnych naprężeń w miejscach jej wszycia do naczynia. Chwilowe zmiany geometrycznego pola otwarcia wpływają na zmianę kształtu strumienia przepływu. Zwiększa się prawdopodobieństwo wzrostu intensywności turbulencji, które mogą powodować zmiany strukturalne w ścianie aorty.

Funkcjonalna proteza zastawki aortalnej zapewnia jak najmniejszy przepływ wsteczny, a w chwili gdy jest zamknięta uniemożliwia przeciek krwi w kierunku lewej komory serca. Im większa powierzchnia koaptacji, czyli wzajemnego styku płatków protezy, tym większe prawdopodobieństwo jej szczelności. Zbyt duża wysokość powierzchni często prowadzi do odchylenia się brzegów płatków w wyniku spadku wartości ciśnienia aortalnego w czasie. Jest to zjawisko niepożądane, stwarzające zagrożenie rozszczelnienia się protezy. Zbyt niska wysokość koaptacji również może wpłynąć na ograniczenie jej podstawowej funkcjonalności. Na wielkość powierzchni koaptacji konstrukcji protezy HAB wpływają wysokość geometryczna H_g i funkcjonalna H_f . Model M2 cechuje się zbyt dużą powierzchnią koaptacji, co wynika z jego największej wysokości funkcjonalnej i najniższej geometrycznej.

Podczas pracy modelu M2 dochodzi do sporadycznych rozchylenia płatków – Rys. 9.10, a niekiedy do marszczenia się materiału na powierzchni koaptacji – Rys. 9.11. Są to cechy, które w znacznym stopniu ograniczają funkcjonalność modelu zwiększając prawdopodobieństwo jego zawodności podczas pracy w naturalnym środowisku. Redukcja wysokości funkcjonalnej o 3% eliminuje zjawisko rozchylenia się wolnych brzegów płatków, co można zaobserwować podczas pracy modelu M4'.

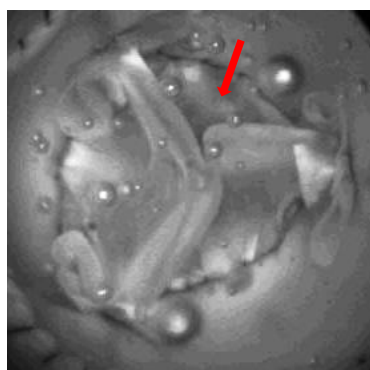


Rys. 9.10. Rozchylenie jednego z płatków modelu M2 protezy HAB



Rys. 9.11. Marszczenie płatków na powierzchni koaptacji modelu M2 protezy HAB

Wysokość geometryczna reguluje szerokość płatka modelu M4' i M4 w płaszczyźnie przebiegającej przez trzy punkty komisuralne. Jest to szerokość, która stanowi podstawę płaszczyzny koaptacji płatków. Dla modelu M4' zdaje się być ona zbyt długa, co wywołuje zjawisko skrętu płaszczyzny punktów komisuralnych względem głównej osi przepływu – Rys. 9.12.



Rys. 9.12. Efekt skrętu płaszczyzny tworzonej przez komisury względem głównej osi przepływu oraz widoczne rozchylenie płatków modelu M2

Występuje ono podczas pracy protez o większych średnicach nominalnych modelu M4' oraz mniejszych egzemplarzy modelu M2. Skręt płaszczyzny, na której leżą komisury względem głównej osi przepływu może powodować jego turbulencje, które nie występują w przepływie krwi przez naturalną zastawkę aortalną. Rotacja płatków może wywoływać powstawanie wirów w aorcie wstępującej. Zmiana dynamiki przepływu krwi za protezą

zastawki zniekształca przepływ w łuku aorty, a to z kolei może doprowadzić do rozwarstwienia się ściany na tym odcinku naczynia.

Funkcjonalność modelu M2 protezy HAB nie jest zapewniona podczas pracy w pełnym zakresie warunków hydrodynamicznych, którym go poddano. Istniejące wysokie ryzyko jego rozszczelnienia w wyniku oddalenia się od siebie brzegów płatków w czasie trwania fazy odpowiadającej rozkurczeniu lewej komory, powoduje że nie spełnia on swojej podstawowej funkcji zaworu. Konsekwencją implantacji w ciele chorego takiego modelu może być kwalifikacja do reoperacji, a w przypadku niedostatecznie wczesnego wykrycia wady protezy – nawet zgon. Praca modelu M2 w warunkach przepływu zbliżonych do warunków pracy naturalnej, ludzkiej zastawki aortalnej nie została zakwalifikowana do tych najbardziej efektywnych. Wysoka wartość momentu bezwładności spowalnia reakcję konstrukcji na zmienne warunki przepływu wpływając tym samym na jego charakter. Konieczność wymuszenia zamknięcia płatków przez tłok pompy symulującej pracę serca jest kolejnym argumentem poddającym w wątpliwość funkcjonalność tego, jak również kolejnego – modelu M4'. Cechuje się on największą dynamiką zmian wskaźników efektywności w zależności od warunków środowiska jego pracy. Jest to cecha, która wpływa na jakość przepływu medium, mogąca ograniczyć funkcjonalność takiej protezy. Pod względem efektywności pracy model M4' oceniany jest najgorzej ze względu na najmniejsze wygenerowane pole otwarcia. Trzeci model, którego konstrukcję zmodyfikowano na podstawie obserwacji pacy modeli M2 i M4', cechuje się największą efektywnością i nie wykazuje cech mogących wpłynąć na ograniczenie jego funkcjonalności. Konstrukcja M4 reaguje najszybciej na zmiany przepływu wynikające z jego pulsacji, a szybkość tej reakcji w niewielkim stopniu zależy od średniego objętościowego natężenia przepływu. Model M4 generuje największe pole otwarcia. Różnica ciśnienia mierzona podczas pełnego otwarcia tego modelu jest najwyższa. Stosowane obecnie bioprotezy wykazują tendencję spadku wartości generowanej różnicy ciśnienia z biegiem czasu u chorych po implantacji. Wynika ona z dostosowania się organizmu biorcy do nowych warunków hemodynamicznych u wylotu lewej komory serca. Można domniemywać podobną zależność po implantacji protezy HAB. Oznaczałoby to, że możliwe jest, że modele protezy HAB generują znacząco mniejszy opór stawiany przepływowi podczas swej pracy w porównaniu z protezami dostępnymi obecnie na rynku. Aby potwierdzić tę hipotezę należałoby dokonać długotrwałej obserwacji podczas badań in vivo na żywym organizmie.

10. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Wydłużająca się statystyczna średnia długości życia ludzi zwiększa ryzyko występowania chorób układu sercowo-naczyniowego. Obecnie, są one przyczyną co trzeciego zgonu na świecie. Zwrodnienia naturalnych zastawek aortalnych, zaliczane do tej grupy chorób, są najczęstszą przyczyną implantacji ich substytutów – protez. Implantacja protezy jest obecnie najczęstszą formą leczenia chorób zastawek serca. Do tych najczęściej występujących zalicza się zwężenie zastawki aortalnej, jej niedomykalność oraz wrodzona, dwupłatkowa zastawka aortalna i jej wady. Dostępne obecnie na rynku rozwiązania konstrukcyjne nie umożliwiają jednoznacznego wskazania najlepszej, niezawodnej protezy zastawki, która jest tak doskonała jak naturalna, prawidłowa zastawka serca. Największym wyzwaniem przed konstruktorami jest opracowanie protezy zastawki, która wszczepiona u młodego chorego będzie razem z nim wzrastała, nie będzie wymagała dodatkowych terapii podtrzymujących oraz nie będzie podatna na wszelkiego rodzaju degradacje i zwrodnienia ograniczające jej funkcjonalność i żywotność. Implantacja stosowanych obecnie protez mechanicznych wiąże się z koniecznością wdrożenia leczenia przeciwzakrzepowego u chorego, biologiczne protezy natomiast mają swą ograniczoną żywotność właśnie ze względu na zmiany degradacyjne jakim podlegają. Do degradacji strukturalnej bioprotez dochodzi w skutek osłabienia jej konstrukcji, wynikającego z występowania podczas jej pracy granicznych wartości naprężeń. Drugim, najczęstszym czynnikiem warunkującym pojawienie się procesów degradacyjnych jest konieczność poddania materiału konstrukcyjnego bioprotezy działaniu (jeszcze przed jej implantacją) środków chemicznych. Wynika to z potrzeby sterylizacji lub/i nadania takim materiałom określonych właściwości. Można by temu zapobiec stosując materiał konstrukcyjny o podobnych właściwościach mechanicznych i wytrzymałościowych co naturalne tkanki układu naczyniowego, który nie wymaga stosowania środków sieciujących i posiada wszystkie wymagane cechy biomateriału. Obecnie dostępne na rynku biologiczne protezy zastawek serca swą funkcjonalność i wymaganą efektywność zapewniają najdłużej przez kilkanaście lat od implantacji do organizmu.

Nanoceluloza bakteryjna jest polimerem, którego właściwości umożliwiają jego zastosowanie jako materiału konstrukcyjnego protezy wykorzystywanej w układzie sercowo-naczyniowym. Jest materiałem szeroko już stosowanym w branży medycznej. Wytrzymałość mechaniczna i zmęczeniowa BNC oraz jej hemokompatybilność są argumentem do zastosowania jej jako materiału zastawki serca [88]. BNC wytworzona w określonych warunkach produkcyjnych jest materiałem czystym chemicznie. Procesy sterylizacyjne, którym może być poddawana nie zmieniają jej struktury, co zapewnia stałość jej właściwości. Zastosowanie BNC jako materiału protezy zastawki serca o konstrukcji funkcjonalnej i zapewniającej jej wysoką efektywność może umożliwić jej pracę w organizmie człowieka dożywno. Byłby to kamień milowy w dziedzinie kardiochirurgii i chirurgii naczyniowej.

Przeprowadzone badania in vitro, których wyniki zaprezentowano w niniejszej rozprawie, polegały na obserwacji trzech różnych modeli geometrycznych w różnych warunkach środowiska ich pracy. W wyniku przeprowadzonych analiz wskazano zależności oraz określono wpływ zmian szczegółów konstrukcyjnych na ich funkcjonalność i efektywność ich pracy. Uzyskane wyniki dowodzą, że szczegóły konstrukcyjne urządzenia takiego jak proteza zastawki serca, pracującego stale, w dynamicznie zmieniających się warunkach przepływu, znacząco wpływają na jakość pracy, co może przełożyć się na jego żywotność.

Wartość momentu bezwładności płatków protezy zastawki aortalnej wpływa na dynamikę ich pracy w środowisku przepływu pulsacyjnego. Rzutuje to na czas reakcji konstrukcji, dynamiczne jego zmiany oraz prawdopodobnie na kształt strumienia przepływu. Warunkuje to efektywność protezy, a w przypadku dużego stopnia zwężenia także jej funkcjonalność. Zaimplementowane w pierwszym etapie procesu modyfikacji zmiany w konstrukcji protezy HAB zredukowały wielkość jej momentu bezwładności o ponad 50%. Efektem tych procesów jest konstrukcja modelu M4'. Przyczyniło się to do znacznego podwyższenia efektywności protezy zastawki. Realizacja drugiego etapu wprowadzania zmian konstrukcyjnych zminimalizowała ryzyko wystąpienia podczas pracy protezy zjawisk mających realny wpływ na ograniczenie jej funkcjonalności oraz poprawiła efektywność modelu. Efektem procesów modyfikacyjnych jest konstrukcja modelu M4, która spełnia swą podstawową funkcję – biernego zaworu zwrotnego i cechuje się najwyższą efektywnością pracy.

Przeprowadzona analiza zmiany wskaźników określających charakter oraz jakość pracy badanych modeli przyczyniła się do wprowadzenia kluczowych modyfikacji pierwotnej konstrukcji protezy zastawki aortalnej HAB, które umożliwiły zastosowanie nanocelulozy bakteryjnej jako materiału konstrukcyjnego protezy. Nadały jej pełną funkcjonalność oraz podniosły jej efektywność, której wielkości wskaźników są porównywalne ze wskaźnikami protez obecnie stosowanych jako substytuty naturalnych zastawek aortalnych. Przeprowadzona na podstawie uzyskanych wyników pomiarowych analiza umożliwiła wysnuć następujących wniosków:

1. Im stosunek H_g/H_f jest bliższy jedności, tym ΔP_o jest większa,
2. Wielkość efektywnego pola otwarcia EOA nie jest zależna od stosunku H_g/H_f
3. Im stosunek wysokości geometrycznej i funkcjonalnej jest bliższy jedności, tym reakcja konstrukcji na zmienne warunki pracy protezy jest szybsza,
4. Im większy stosunek H_f/H_g tym większa możliwość rozszczelnienia protezy w wyniku rozchylenia się wolnych brzegów płatków.
5. Miara długości podstawy powierzchni koaptacji płatków zależna od wysokości geometrycznej jest czynnikiem wpływającym na wystąpienie zjawiska skrętu płaszczyzny tworzonej przez komisury względem głównej osi przepływu.

Wyniki przeprowadzonej analizy są dowodem postawionej tezy, że:

Stosunek miar wysokości geometrycznej i funkcjonalnej płątka protezy zastawki aortalnej HAB wykonanej z nanocelulozy bakteryjnej wpływa na jej efektywność i funkcjonalność.

W kolejnych etapach projektu KARDIO BNC przeprowadzono długoterminowe badania zmęczeniowe trzech protez modelu M4 wykorzystując doświadczenie pracowników oraz zaplecze laboratoryjne Fundacji Rozwoju Kardiochirurgii im. Prof. Zbigniewa Religi w Zabrze (FRK). Badania przeprowadzono zgodnie z metodyką FRK. Modele HAB umieszczono w protezach naczyniowych uszytych również z materiału BNC. Do badań wykorzystano dedykowane stanowisko laboratoryjne wytwarzające warunki hemodynamiczne wylotu lewej komory serca, które umożliwia automatyczny monitoring zmiany parametrów pomiarowych takich jak ciśnienie i temperatura – Rys. 10.1. Jako medium robocze również wykorzystano wodę. Badania przeprowadzono w warunkach sterylnych. Podczas badań każda z protez pracowała w narzuconych warunkach ciśnienia, którego wartości zmieniono po upływie pierwszego miesiąca pracy zastawek. Przez pierwszy miesiąc była to ustalona wartość gradientu ciśnienia w chwili, gdy proteza jest zamknięta 6,7 kPa - 50 mmHg (16 kPa -120 mmHg w aorcie i 9,3 kPa - 70 mmHg w lewej komorze), przez pozostały czas badań – 10 kPa - 75 mmHg (10,7 kPa - 80 mmHg w aorcie i 0,7 kPa - 5 mmHg w komorze). Czas trwania jednego cyklu pracy modeli ustalono na 0,5 s. Po ponad 37 mln cyklów pracy po dokonanej ocenie makroskopowej nie zaobserwowano żadnych uszkodzeń żadnego z modeli.

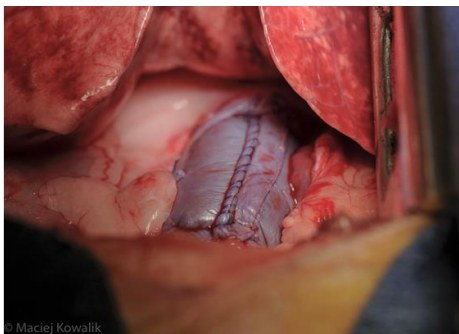


Rys. 10.1. Stanowisko do badań protez zastawek w FRK a) widok ogólny b) przestrzenie pomiarowe c) widok przez wizjer umieszczony na głównej osi przepływu przez badaną protezę

Uzyskane w laboratorium FRK wyniki są potwierdzeniem słuszności wprowadzonych zmian konstrukcyjnych umożliwiających zastosowanie BNC jako docelowego materiału protezy oraz stały się argumentem do przeprowadzenia pierwszych badań na zwierzętach (Rys. 10.2 i Rys. 10.3). Zabiegu eksperymentalnego wszczęcia dokonano u trzech owiec. Operacje przeprowadzono pod przewodnictwem dr.hab.n.med. Piotra Siondalskiego w Laboratorium Medycyny Eksperymentalnej Katolickiego Uniwersytetu w Leuven w Belgii. Rozpoczęły one trwające pół roku obserwacje z przewidzianą okresową kontrolą funkcjonalności implantu oraz oceną jego ewentualnych



zmian degradacyjnych. Zakończone sukcesem zabiegi implantacji protezy wykonanej z BNC przybliżają kolejny etap prac badawczych mających na celu opracowanie najlepszego substytutu zastawki aortalnej – etap badań klinicznych.



Rys. 10.2. Proteza zastawki aortalnej po implantacji w układzie krążenia owcy (fot. Maciej Kowalik)



Rys. 10.3. Owca po pomyślnie zakończonej implantacji protezy HAB (fot. Maciej Kowalik)

DOROBEK NAUKOWY

PUBLIKACJE

L.Wilczyński, M.Ditrich, P.Hoffmann, K.Dawidowska, B.Borowiecki, W.Górski, P.Jakubowski, P.Siondalski, R.T.Smoleński. Praca zbiorowa pod redakcją: R.Kustosz, M.Gonsior, A.Jarosz: *Polskie protezy serca, opracowanie konstrukcji, badania kwalifikacyjne, przedkliniczne i kliniczne; Opracowanie konstrukcji osiowej pompy wspomaganie serca*. 2013, ISBN 978-83-63310-12-7

K.Dawidowska: *Comparative in Vitro Research of the Human Aortic Bioprosthesis*. Advances in Materials Science, Vol. 14, No. 4, 2014

A.Stanisławska, K.Dawidowska: *Influence of preservatives on the tensile strength of porcine circulatory system*. Advances in Material Science, Vol. 15, No. 3, 2015

K.Dawidowska: *Aortic valve geometry modeling-review*. Advances in Materials Science, Vol. 16, No. 4, 2016

K.Dawidowska, P.Siondalski, M.Kołaczkowska: *In vitro study of a stentless human aortic bioprosthesis made of bionanocellulose*. Cardiovascular Engineering and Technology, 11 (2020), 646–654.

DONIESIENIA KONFERENCYJNE

A.Stanisławska, K.Dawidowska: *Porównanie wytrzymałości na rozciąganie naturalnych tkanek świńskiego układu krążenia i bionanocelulozy.*, Seminarium Polskiego Towarzystwa Materiałoznawstwa, Gdańsk, 23.06.2014, prezentacja ustna

A. Stanisławska, K. Dawidowska: *Influence of preservatives on tensile strength of swine circulatory system*, 27 Międzynarodowa Konferencja Biomateriałów, Kraków, 30.08-2.09.2015, prezentacja posteru

ROZWIĄZANIA INNOWACYJNE

A.Stanisławska, K.Dawidowska: *Opracowanie sposobu mocowania próbek w przestrzeni pomiarowej do badań rozciągających hydrożeli polimerowych*

A.Stanisławska, K.Dawidowska: *Opracowanie modyfikacji modelu szczęk zaciskowych umożliwiających przeprowadzenie próby rozrywania naturalnych tkanek*

PATENTY I ZGŁOSZENIA PATENTOWE

Pat.233805 B.Borowiecki, K.Dawidowska, M.Ditrich, P.Hoffman, P.Siondalski, L.Wilczyński: *Hybrydowy zespół napędowo-łożyskujący wirnika pompy osiowej zwłaszcza pompy do wspomaganie pracy serca*

P.427652 P.Siondalski, M.Kołaczkowska, W.Wilandt, D.Bobiński, A.Długa, K.Dawidowska, M.Ditrich, L.Wilczyński, H.Staroszczyk, P.Dederko, E.Malinowska-Pańczyk, A.Sommer, I.Sinkiewicz, I.Kołodziejska, M.Szkodo, A.Stanisławska, A.Borman, A. Świergiel,

P.Pałczyńska, G.Jabłoński, W.Glac, P.Wilczek, M.Gawlikowski: *Układ elementu do wykonania zastawki serca, sposób wytwarzania zmodyfikowanej bakteryjnej celulozy (BC), zestaw oraz zastosowanie elementu do użycia w kardiochirurgii*

EP3575608 B.Borowiecki, K.Dawidowska, M.Ditrich, P.Hoffman, P.Siondalski, L.Wilczyński: *Axial flow blood pump with particular diameter ratios*

WYKAZ LITERATURY

- 1 Hryniewiecki T., Gąsior Z., Rużyłło W. *Wady Serca*. Med. Trib. Poland, Warszawa 2013, 1, 223–226.
- 2 Malec E., Januszewska K., Pawłowska M. Anatomia serca i układu krążenia. Budowa zdrowego serca. <http://www.wada-serca.pl/dorosli/serce2/budowa-zdrowego-serca-2> (accessed Feb 5, 2017).
- 3 Anderson R. H. *Clinical Anatomy of the Aortic Root*. Heart 2000, 84(6), 670–673 ; <https://doi.org/10.1136/heart.84.6.670>.
- 4 Yacoub M. H., Kilner P. J., Birks E. J., Misfeld M. *The Aortic Outflow and Root: A Tale of Dynamism and Crosstalk*. Ann. Thorac. Surg. 1999, 68(99), S37–S43 ; [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(99\)00745-6](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(99)00745-6).
- 5 Misfeld M., Sievers H.-H. *Heart Valve Macro- and Microstructure*. Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci. 2007, 362(1484), 1421–1436 ; <https://doi.org/10.1098/rstb.2007.2125>.
- 6 Czekajska-Chehab E., Dzierżak R., Uhlig S., Maciejewski R. *Inżynieria Biomedyczna Techniki , Technologie , Badania Zastosowanie Aplikacji OSIRIX w Ocenie Kurczliwości Aorty u Pacjentów z Dwupłatkową Zastawką Aorty Badanych Metodą Tomografii Komputerowej Serca*; Politechnika Lubelska, 2015.
- 7 Cohn L., Edmunds L. J. *Cardiac Surgery in the Adult*, 3rd ed.; The McGraw-Hill Companies, 2003.
- 8 Eckert C. E., Fan R., Mikulis B., et al. *On the Biomechanical Role of Glycosaminoglycans in the Aortic Heart Valve Leaflet*. Acta Biomater 2013, 9(1), 4653–4660 ; <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.09.031>.On.
- 9 *Morbidity Statistics in the EU Report on Pilot Studies*; Eurostat Statistical working papers, 2014.
- 10 Yacoub M. H., Takkenberg J. J. M. *Will Heart Valve Tissue Engineering Change the World?* Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. 2005, 2(2), 60–61 ; <https://doi.org/10.1038/ncpcardio0112>.
- 11 Cierniak-Piotrowska M., Marciniak G., Stańczyk J. *Statystyka Zgonów i Umieralności z Powodu Chorób Układu Krążenia*. Zachorowalność i umieralność na Chor. układu krążenia a sytuacja Demogr. Pol. 2015, 46–80.
- 12 Roth G. A., Huffman M. D., Moran A. E., et al. *Global and Regional Patterns in Cardiovascular Mortality from 1990 to 2013*. Circulation 2015, 132(17), 1667–1678 ; <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008720>.
- 13 Coffey S., Cairns B. J., Lung B. *The Modern Epidemiology of Heart Valve Disease*. Heart 2016, 102(1), 75–85 ; <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307020>.
- 14 Lung B., Vahanian A. *Epidemiology of Valvular Heart Disease in the Adult*. Nat. Rev. Cardiol. 2011, 8(3), 162–172 ; <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.202>.
- 15 Bonow R. O., Leon M. B., Doshi D., Moat N. *Management Strategies and Future Challenges for Aortic Valve Disease*. Lancet 2016, 387(10025), 1312–1323 ; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00586-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00586-9).
- 16 Andell P., Li X., Martinsson A., et al. *Epidemiology of Valvular Heart Disease in a Swedish Nationwide Hospital-Based Register Study*. Heart 2017, 103(21), 1696–1703 ; <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310894>.
- 17 Vahanian A., Ottavio A., Andreotti F., et al. *Wytyczne Dotyczące Postępowania w Zastawkowych Wadach Serca Na 2012 Rok*. Kardiol. Pol. 2012, 319–372.
- 18 Zipes D. P., Libby P., Bonow R. O., Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease*; Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005.
- 19 *Aortopathy*, Niwa, K., Kaemmerer, H., Eds.; Springer, 2017.

- 20 Larsson S. C., Wolk A., Håkansson N., Bäck M. *Overall and Abdominal Obesity and Incident Aortic Valve Stenosis: Two Prospective Cohort Studies*. Eur. Heart J. 2017, No. February, 2192–2197 ; <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx140>.
- 21 Hamann A. *Obesity Update 2017*. Diabetologie 2017, 13(5), 331–341 ; <https://doi.org/10.1007/s11428-017-0241-7>.
- 22 Sotiropoulos F., Borazjani I. *A Review of State-of-the-Art Numerical Methods for Simulating Flow through Mechanical Heart Valves*. Med. Biol. Eng. Comput. 2009, 47(3), 245–256 ; <https://doi.org/10.1007/s11517-009-0438-z>.
- 23 Baumgartner H., Falk V., Bax J. J., et al. *2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease*. Eur. Heart J. 2017, 38(36), 2739–2786 ; <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>.
- 24 Nishimura R. A., Gentile F., Bonow R. O. *Guideline Update on Evaluation and Selection of Prosthetic Valves* <http://cardiology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamacardio.2017.5123> (accessed Jan 24, 2018).
- 25 Brown J. M., O'Brien S. M., Wu C., et al. *Isolated Aortic Valve Replacement in North America Comprising 108,687 Patients in 10 Years: Changes in Risks, Valve Types, and Outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database*. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2009, 137(1), 82–90 ; <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.08.015>.
- 26 Torn M., Bollen W. L. E. M., van der Meer F. J. M., et al. *Risks of Oral Anticoagulant Therapy With Increasing Age*. Arch Intern Med. 2005, 165(13), 1527–1532.
- 27 van der Meer F. J., Rosendaal F. R., Vandenbroucke J. P., Briët E. *Bleeding Complications in Oral Anticoagulant Therapy. An Analysis of Risk Factors*. Arch. Intern. Med. 1993, 153(13), 1557–1562 ; <https://doi.org/10.1001/archinte.1993.00410130073007>.
- 28 Ferraresi C., Bertetto a M., Mazza L., et al. *One-Dimensional Experimental Mechanical Characterisation of Porcine Aortic Root Wall*. Med. Biol. Eng. Comput. 1999, 37(2), 202–207 ; <https://doi.org/10.1007/BF02513288>.
- 29 Glaser N., Jackson V., Holzmann M. J., et al. *Aortic Valve Replacement with Mechanical vs. Biological Prostheses in Patients Aged 50-69 Years*. Eur. Heart J. 2016, 37(34), 2658–2667 ; <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv580>.
- 30 McClure R. S., McGurk S., Cevasco M., et al. *Late Outcomes Comparison of Nonelderly Patients with Stented Bioprosthetic and Mechanical Valves in the Aortic Position: A Propensity-Matched Analysis*. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2014, 148(5), 1931–1939 ; <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.12.042>.
- 31 Schnittman S. R., Adams D. H., Itagaki S., et al. *Bioprosthetic Aortic Valve Replacement: Revisiting Prosthesis Choice in Patients Younger than 50 Years Old*. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2017 ; <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.08.121>.
- 32 Ruel M., Chan V., Bédard P., et al. *Very Long-Term Survival Implications of Heart Valve Replacement with Tissue versus Mechanical Prostheses in Adults <60 Years of Age*. Circulation 2007, 116(11 SUPPL. 1), 294–301 ; <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.681429>.
- 33 Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C., Borghi C., et al. *ESC Guidelines on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy*. Eur. Heart J. 2011, 32(24), 3147–3197 ; <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr218>.
- 34 Goldstone A. B., Chiu P., Baiocchi M., et al. *Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement*. N. Engl. J. Med. 2017, 377(19), 1847–1857 ; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613792>.
- 35 Chiang Y. P., Chikwe J., Moskowitz A. J., et al. *Survival and Long-Term Outcomes Following Bioprosthetic vs Mechanical Aortic Valve Replacement in Patients Aged 50 to 69 Years*. JAMA - J. Am. Med. Assoc. 2014, 312(13), 1323–1329 ; <https://doi.org/10.1001/jama.2014.12679>.

- 36 Siddiqui R. F., Abraham J. R., Butany J. *Bioprosthetic Heart Valves: Modes of Failure. Histopathology*. 2009, pp 135–144.
- 37 Capodanno D., Petronio A. S., Prendergast B., et al. *Standardized Definitions of Structural Deterioration and Valve Failure in Assessing Long-Term Durability of Transcatheter and Surgical Aortic Bioprosthetic Valves: A Consensus Statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interven*. *Eur. Heart J*. 2017, 38(45), 3382–3390 ; <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx303>.
- 38 Rahimtoola S. H. *Choice of Prosthetic Heart Valve for Adult Patients*. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003, 41(6), 893–904 ; [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02965-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02965-0).
- 39 Foroutan F., Guyatt G. H., O'Brien K., et al. *Prognosis after Surgical Replacement with a Bioprosthetic Aortic Valve in Patients with Severe Symptomatic Aortic Stenosis: Systematic Review of Observational Studies*. *BMJ* 2016, 354, 1–9 ; <https://doi.org/10.1136/bmj.i5065>.
- 40 Speer M. Y., Giachelli C. M. *Regulation of Cardiovascular Calcification*. *Cardiovasc. Pathol*. 2004, 13(2), 63–70 ; [https://doi.org/10.1016/S1054-8807\(03\)00130-3](https://doi.org/10.1016/S1054-8807(03)00130-3).
- 41 Konakci K. Z., Bohle B., Blumer R., et al. *Alpha-Gal on Bioprostheses: Xenograft Immune Response in Cardiac Surgery*. *Eur. J. Clin. Invest*. 2005, 35(1), 17–23 ; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2005.01441.x>.
- 42 Schoen F. J., Levy R. J. *Calcification of Tissue Heart Valve Substitutes: Progress toward Understanding and Prevention*. *Ann. Thorac. Surg*. 2005, 79(3), 1072–1080 ; <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.06.033>.
- 43 Liao J., Joyce E. M., Sacks M. S. *Effects of Decellularization on the Mechanical and Structural Properties of the Porcine Aortic Valve Leaflet*. *Biomaterials* 2008, 29(8), 1065–1074 ; <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.11.007>.
- 44 Flameng W., Meuris B., Yperman J., et al. *Factors Influencing Calcification of Cardiac Bioprostheses in Adolescent Sheep*. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2006, 132(1), 89–98 ; <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.02.036>.
- 45 Carpentier A. *Editorial: Hemodynamic Factors Affecting the Fate of Valvular Bioprosthesis*. *Circulation* 2010, 121(19), 2083–2084 ; <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.954123>.
- 46 Urso S., Calderón P., Sadaba R., et al. *Patient-Prosthesis Mismatch in Patients Undergoing Bioprosthetic Aortic Valve Implantation Increases Risk of Reoperation for Structural Valve Deterioration*. *J. Card. Surg*. 2014, 29(4), 439–444 ; <https://doi.org/10.1111/jocs.12345>.
- 47 Rahimtoola SH. *The Problem of Valve Patient-Prosthesis Mismatch*. *Circulation* 1978, 58, 20–24.
- 48 Flameng W., Herregods M. C., Vercauteren M., et al. *Prosthesis-Patient Mismatch Predicts Structural Valve Degeneration in Bioprosthetic Heart Valves*. *Circulation* 2010, 121(19), 2123–2129 ; <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901272>.
- 49 Mohty D., Dumesnil J. G., Echahidi N., et al. *Impact of Prosthesis-Patient Mismatch on Long-Term Survival After Aortic Valve Replacement. Influence of Age, Obesity, and Left Ventricular Dysfunction*. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009, 53(1), 39–47 ; <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.022>.
- 50 Kliger C., Eiros R., Isasti G., et al. *Review of Surgical Prosthetic Paravalvular Leaks: Diagnosis and Catheter-Based Closure*. *Eur. Heart J*. 2013, 34(9), 638–648 ; <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs347>.
- 51 Rallidis L. S., Moysakis I. E., Ikonomidis I., Nihoyannopoulos P. *Natural History of Early Aortic Paraprosthesis Regurgitation: A Five-Year Follow-Up*. *Am. Heart J*. 1999, 138(2 Pt 1), 351–357 ; [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(99\)70124-9](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(99)70124-9).
- 52 Ruiz C. E., Hahn R. T., Berrebi A., et al. *Clinical Trial Principles and Endpoint Definitions for Paravalvular Leaks in Surgical Prosthesis: An Expert Statement*. *J.*

- Am. Coll. Cardiol. 2017, 69(16), 2067–2087 ;
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.038>.
- 53 Ionescu a, Fraser a G., Butchart E. G. *Prevalence and Clinical Significance of Incidental Paraprosthetic Valvar Regurgitation: A Prospective Study Using Transoesophageal Echocardiography*. Heart 2003, 89, 1316–1321 ;
<https://doi.org/10.1136/heart.89.11.1316>.
- 54 Gašior Z., Stępińska J., Podolec P., Ablewska U. *Postępy w Diagnostyce i Leczeniu Nabytych Zastawkowych Wad Serca*; Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie POSTĘPY, 2011.
- 55 Habib G., Lancellotti P., Antunes M. J., et al. *2015 ESC Guidelines for the Management of Infective Endocarditis*; 2015; Vol. 36.
- 56 Amat-Santos I. J., Ribeiro H. B., Urena M., et al. *Prosthetic Valve Endocarditis after Transcatheter Valve Replacement: A Systematic Review*. JACC Cardiovasc. Interv. 2015, 8(2), 334–346 ; <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.09.013>.
- 57 Cohn L. H., Collins J. J., DiSesa V. J., et al. *Fifteen-Year Experience with 1678 Hancock Porcine Bioprosthetic Heart Valve Replacements*. Ann. Surg. 1989, 210(4), 435–443 ; <https://doi.org/10.1097/0000658-198910000-00003>.
- 58 Jayakrishnan A., Jameela S. R. *Glutaraldehyde as a Fixative in Bioprostheses and Drug Delivery Matrices*. Biomaterials 1996, 17(5), 471–484 ;
[https://doi.org/10.1016/0142-9612\(96\)82721-9](https://doi.org/10.1016/0142-9612(96)82721-9).
- 59 Lee J. M., Haberer S. A., Boughner D. R. *The Bovine Pericardial Xenograft: I. Effect of Fixation in Aldehydes without Constraint on the Tensile Viscoelastic Properties of Bovine Pericardium*. J. Biomed. Mater. Res. 1989, 23(5), 457–475 ;
<https://doi.org/10.1002/jbm.820230502>.
- 60 Reece I. J., van Noort R., Martin T. R. P., Black M. M. *The Physical Properties of Bovine Pericardium: A Study of the Effects of Stretching during Chemical Treatment in Glutaraldehyde*. Ann. Thorac. Surg. 1982, 33(5), 480–485 ;
[https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)60789-8](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(10)60789-8).
- 61 Thomson N. D. B. and F. J. *Influence of Fixation Con- Ditions on the Performance of Glutaraldehyde-Treated Porcine Aortic Valves: Towards a More Scientific Basis*. Thorax 1979, 34(2), 166–176.
- 62 Song T., Vesely I., Boughner D. *Effects of Dynamic Fixation on Shear Behaviour of Porcine Xenograft Valves*. Biomaterials 1990, 11(3), 191–196 ;
[https://doi.org/10.1016/0142-9612\(90\)90154-l](https://doi.org/10.1016/0142-9612(90)90154-l).
- 63 Detaint D., Messika-Zeitoun D., Maalouf J., et al. *Quantitative Echocardiographic Determinants of Clinical Outcome in Asymptomatic Patients With Aortic Regurgitation. A Prospective Study*. JACC Cardiovasc. Imaging 2008, 1(1), 1–11 ;
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2007.10.008>.
- 64 Christie G. W. *Anatomy of Aortic Heart Valve Leaflets: The Influence of Glutaraldehyde Fixation on Function*. Eur. J. Cardio-thoracic Surg. 1992, 6, S25–S33 ; https://doi.org/10.1093/ejcts/6.Supplement_1.S25.
- 65 Levy R. J., Schoen F. J., Levy J. T., et al. *Biologic Determinants of Dystrophic Calcification and Osteocalcin Deposition in Glutaraldehyde-Preserved Porcine Aortic Valve Leaflets Implanted Subcutaneously in Rats*. Am. J. Pathol. 1983, 113(2), 143–155.
- 66 Golomb G., Schoen F. J., Smith M. S., et al. *The Role of Glutaraldehyde-Induced Cross-Links in Calcification of Bovine Pericardium Used in Cardiac Valve Bioprostheses*. Am. J. Pathol. 1987, 127(1), 122–130.
- 67 Schoen F. J., Tsao J. W., Levy R. J. *Calcification of Bovine Pericardium Used in Cardiac Valve Bioprostheses. Implications for the Mechanisms of Bioprosthetic Tissue Mineralization*. Am. J. Pathol. 1986, 123(1), 134–145.
- 68 Shang H., Claessens S. M., Tian B., Wright G. A. *Aldehyde Reduction in a Novel*

Pericardial Tissue Reduces Calcification Using Rabbit Intramuscular Model. J. Mater. Sci. Mater. Med. 2017, 28(1) ; <https://doi.org/10.1007/s10856-016-5829-8>.

- 69 Pathak C. P., Adams A. K., Simpson T., et al. *Treatment of Bioprosthetic Heart Valve Tissue with Long Chain Alcohol Solution to Lower Calcification Potential.* J. Biomed. Mater. Res. A 2004, 69(1), 140–144 ; <https://doi.org/10.1002/jbm.a.20129>.
- 70 Tam H., Zhang W., Feaver K. R., et al. *A Novel Crosslinking Method for Improved Tear Resistance and Biocompatibility of Tissue Based Biomaterial.* Biomaterials 2015, 66, 83–91 ; <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.01.016>. Pathophysiology.
- 71 Bach D. S., Metras J., Doty J. R., et al. *Freedom from Structural Valve Deterioration among Patients Aged < or = 60 Years Undergoing Freestyle Stentless Aortic Valve Replacement.* J. Heart Valve Dis. 2007, 16(6), 649–655; discussion 656.
- 72 Choudhary S. K., Talwar S., Airan B. *Choice of Prosthetic Heart Valve in a Developing Country.* Heart Asia 2016, 8(1), 65–72 ; <https://doi.org/10.1136/heartasia-2015-010650>.
- 73 El Oakley R., Kleine P., Bach D. S. *Choice of Prosthetic Heart Valve in Today's Practice.* Circulation 2008, 117(2), 253–256 ; <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.736819>.
- 74 Bourguignon T., Bouquiaux-Stablo A. L., Loardi C., et al. *Very Late Outcomes for Mitral Valve Replacement with the Carpentier-Edwards Pericardial Bioprosthesis: 25-Year Follow-up of 450 Implantations.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2014, 148(5), 2004–211.e1 ; <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.02.050>.
- 75 Kukowska-kaszuba M. *PL 216180 B1.* 2011, No. 12.
- 76 Lin S. P., Loira Calvar I., Catchmark J. M., et al. *Biosynthesis, Production and Applications of Bacterial Cellulose.* Cellulose 2013, 20(5), 2191–2219 ; <https://doi.org/10.1007/s10570-013-9994-3>.
- 77 Długa A. *Characterisation of Composites of Bacterial Cellulose and Poly (Vinyl Alcohol) Obtained by Different Methods.* FIBRES Text. East. Eur. 2014, 6(108), 69–74.
- 78 Putra A., Kakugo A., Furukawa H., et al. *Production of Bacterial Cellulose with Well Oriented Fibril on PDMS Substrate.* Polym. J. 2008, 40(2), 137–142 ; <https://doi.org/10.1295/polymj.PJ2007180>.
- 79 Klemm D., Kramer F., Moritz S., et al. *Nanocelluloses: A New Family of Nature-Based Materials.* Angew. Chemie - Int. Ed. 2011, 50(24), 5438–5466 ; <https://doi.org/10.1002/anie.201001273>.
- 80 Rajwade J. M., Paknikar K. M., Kumbhar J. V. *Applications of Bacterial Cellulose and Its Composites in Biomedicine.* Appl. Microbiol. Biotechnol. 2015, 99(6), 2491–2511 ; <https://doi.org/10.1007/s00253-015-6426-3>.
- 81 Bodin A., Backdahl H., Fink H., et al. *Influence of Cultivation Conditions on Mechanical and Morphological Properties of Bacterial Cellulose Tubes.* Biotechnol. Bioeng. 2006, 97(2), 425–434 ; <https://doi.org/10.1002/bit>.
- 82 Zang S., Zhang R., Chen H., et al. *Investigation on Artificial Blood Vessels Prepared from Bacterial Cellulose.* Mater. Sci. Eng. C 2015, 46, 111–117 ; <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.10.023>.
- 83 Leitão A. F., Faria M. A., Faustino A. M. R., et al. *A Novel Small-Caliber Bacterial Cellulose Vascular Prosthesis: Production, Characterization, and Preliminary in Vivo Testing.* Macromol. Biosci. 2016, 16(1), 139–150 ; <https://doi.org/10.1002/mabi.201500251>.
- 84 Shadwick R. E. *Mechanical Design in Arteries.* J. Exp. Biol. 1999, 202(Pt 23), 3305–3313 ; <https://doi.org/10.1002/path.2277>.
- 85 Nakayama A., Kakugo A., Gong J. P., et al. *High Mechanical Strength Double-Network Hydrogel with Bacterial Cellulose.* Adv. Funct. Mater. 2004, 14(11), 1124–

- 1128 ; <https://doi.org/10.1002/adfm.200305197>.
- 86 Bäckdahl H., Helenius G., Bodin A., et al. *Mechanical Properties of Bacterial Cellulose and Interactions with Smooth Muscle Cells*. *Biomaterials* 2006, 27(9), 2141–2149 ; <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.10.026>.
- 87 Brown E. E., Laborie M. P. G., Zhang J. *Glutaraldehyde Treatment of Bacterial Cellulose/Fibrin Composites: Impact on Morphology, Tensile and Viscoelastic Properties*. *Cellulose* 2012, 19(1), 127–137 ; <https://doi.org/10.1007/s10570-011-9617-9>.
- 88 Kołaczowska M., Siondalski P., Kowalik M. M., et al. *Assessment of the Usefulness of Bacterial Cellulose Produced by Gluconacetobacter Xylinus E25 as a New Biological Implant*. *Mater. Sci. Eng. C* 2019, 97, 302–312 ; <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.12.016>.
- 89 Borowiecki B., Ołtaszewski A., Siondalski P., Wilczyński L. *Raport Techniczny Nr RH-2010/T-051 Metodyka Badań in Vitro Protezy Zastawki Typu HAB*. Zakład Badaw. Cent. Tech. Okrętowej S.A. 2010, 4–16.
- 90 Dawidowska K. *Comparative in Vitro Research of the Human Aortic Bioprosthesis*. *Adv. Mater. Sci.* 2014, 14(4), 21–27 ; <https://doi.org/10.2478/adms-2014-0018>.
- 91 Dawidowska K. *Raport Techniczny Nr RM-2017/T-02 z Realizacji Zadań Projektu Pt.: „Przedkliniczne Badania Możliwości Zastosowania Oryginalnej, Polskiej Bionanocelulozy (BNC) w Medycynie Regeneracyjnej w Aspekcie Bioimplantów w Kardiochirurgii i Chirurgii Naczyniowej” w . Zakład Badaw. Cent. Tech. Okrętowej S.A. 2017, 9–11.*
- 92 Marom G., Haj-Ali R., Raanani E., et al. *A Fluid-Structure Interaction Model of the Aortic Valve with Coaptation and Compliant Aortic Root*. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2012, 50(2), 173–182 ; <https://doi.org/10.1007/s11517-011-0849-5>.
- 93 Marom G. *Numerical Methods for Fluid–Structure Interaction Models of Aortic Valves*. *Arch. Comput. Methods Eng.* 2014, 22(4), 595–620 ; <https://doi.org/10.1007/s11831-014-9133-9>.
- 94 Swanson W. M., Clark R. E. *Dimensions and Geometric Relationships of the Human Aortic Valve as a Function of Pressure*. *Circ. Res.* 1974, 35(6), 871–882 ; <https://doi.org/10.1161/01.RES.35.6.871>.
- 95 Makhijani V. B., Yang H. Q., Dionne P. J., Thubrikar M. J. *Three Dimensional Coupled Fluid Structure Simulation of Pericardial Bioprosthetic Aortic Valve Function*. *ASAIO Jurnal* 1997, pp M387–M392.
- 96 Lim K. H., Candra J., Yeo J. H., Duran C. M. G. *Flat or Curved Pericardial Aortic Valve Cusps: A Finite Element Study*. *J. Heart Valve Dis.* 2004, 13(5), 792–797.
- 97 Koch T. M., Reddy B. D., Zilla P., Franz T. *Aortic Valve Leaflet Mechanical Properties Facilitate Diastolic Valve Function*. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.* 2010, 13(2), 225–234 ; <https://doi.org/10.1080/10255840903120160>.
- 98 Joda A., Jin Z., Haverich A., et al. *Multiphysics Simulation of the Effect of Leaflet Thickness Inhomogeneity and Material Anisotropy on the Stress-Strain Distribution on the Aortic Valve*. *J. Biomech.* 2016, 1–11 ; <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2016.02.041>.
- 99 Jiang H., Campbell G., Boughner D., et al. *Design and Manufacture of a Polyvinyl Alcohol (PVA) Cryogel Tri-Leaflet Heart Valve Prosthesis*. *Med. Eng. Phys.* 2004, 26(4), 269–277 ; <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2003.10.007>.
- 100 Kunzelman K. S., Grande K. J., David T. E., et al. *Aortic Root and Valve Relationships: Impact on Surgical Repair*. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994, 107(1), 162–170 ; <https://doi.org/10.5555/uri:pii:S0022522394704651>.
- 101 Sahasakul Y., Edwards W. D., Naessens J. M., Tajik A. J. *Age-Related Changes in Aortic and Mitral Valve Thickness: Implications for Two-Dimensional Echocardiography Based on an Autopsy Study of 200 Normal Human Hearts*. *Am.*

- J. Cardiol. 1988, 62(7), 424–430.
- 102 Cook R. D., Malkus D. S., Plesha M. E., Witt R. J. W. *Concept and Applications of Finite Element Analysis*. John Wiley & Sons, Inc. 2002, p 733.
- 103 Schäfers H. J., Bierbach B., Aicher D. *A New Approach to the Assessment of Aortic Cusp Geometry*. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2006, 132(2), 436–438 ; <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.04.032>.
- 104 Matsushima S., Karliova I., Gauer S., et al. *Geometry of Cusp and Root Determines Aortic Valve Function*. Indian J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2020, 36(January), 64–70 ; <https://doi.org/10.1007/s12055-019-00813-2>.
- 105 Bierbach B. O., Aicher D., Issa O. A., et al. *Aortic Root and Cusp Configuration Determine Aortic Valve Function*. Eur. J. Cardio-thoracic Surg. 2010, 38(4), 400–406 ; <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.01.060>.
- 106 Swanson W. M., Clark R. E. *Aortic Valve Leaflet Motion during Systole. Numerical-Graphical Determination*. Circ. Res. 1973, 32(1), 42–48 ; <https://doi.org/10.1161/01.RES.32.1.42>.
- 107 Marom G., Haj-Ali R., Rosenfeld M., et al. *Aortic Root Numeric Model: Correlation between Intraoperative Effective Height and Diastolic Coaptation*. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2013, 145(1), 303–304 ; <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.08.043>.
- 108 Marom G., Haj-Ali R., Rosenfeld M., et al. *Aortic Root Numeric Model: Annulus Diameter Prediction of Effective Height and Coaptation in Post-Aortic Valve Repair*. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2013, 145(2), 9–11 ; <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.01.080>.
- 109 Wendt D., Stühle S., Marx P., et al. *The Investigation of Systolic and Diastolic Leaflet Kinematics of Bioprostheses with a New In-Vitro Test Method*. Minim. Invasive Ther. Allied Technol. 2015, 24(5), 274–281 ; <https://doi.org/10.3109/13645706.2015.1078818>.
- 110 Xu C., Ma X., Chen S., et al. *Bacterial Cellulose Membranes Used as Artificial Substitutes for Dural Defection in Rabbits*. Int. J. Mol. Sci. 2014, 15(6), 10855–10867 ; <https://doi.org/10.3390/ijms150610855>.
- 111 Abbasi M., Azadani A. N. *A Geometry Optimization Framework for Transcatheter Heart Valve Leaflet Design*. J. Mech. Behav. Biomed. Mater. 2020, 102, 103491 ; <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.103491>.
- 112 Li K., Sun W. *Simulated Transcatheter Aortic Valve Deformation: A Parametric Study on the Impact of Leaflet Geometry on Valve Peak Stress*. Int. j. numer. method. biomed. eng. 2017, 33(3) ; <https://doi.org/10.1002/cnm.2814>.
- 113 Golnik A., Fajdek B., Janiszowski K. *Modelowanie Układu Krążenia z Możliwością Równoległego Wspomagania Pracy Komór Serca w Pakiecie Programowym PExSim*. Pomiary Autom. Robot. 2010, No. 11, 100–105.
- 114 Tanaka H., Monahan K. D., Seals D. R. *Age-Predicted Maximal Heart Rate Revisited*. J. Am. Coll. Cardiol. 2001, 37(1), 153–156 ; [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)01054-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01054-8).
- 115 Bjerregaard P. *Mean 24 Hour Heart Rate, Minimal Heart Rate and Pauses in Healthy Subjects 40-79 Years of Age*. Eur. Heart J. 1983, 4(1), 44–51 ; <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061370>.
- 116 Maceira A. M., Prasad S. K., Khan M., Pennell D. J. *Normalized Left Ventricular Systolic and Diastolic Function by Steady State Free Precession Cardiovascular Magnetic Resonance*. J. Cardiovasc. Magn. Reson. 2006, 8(3), 417–426 ; <https://doi.org/10.1080/10976640600572889>.
- 117 Siondalski P., Kołaczowska M., Wilandt W., et al. *Układ Elementu Do Wykonania Zastawki Serca, Sposób Wytwarzania Zmodyfikowanej Bakteryjnej Celulozy (BC), Zestaw Oraz Zastosowanie Elementu Do Użycia w Kardiochirurgii*. P.427652.

- 118 Garcia J., Capoulade R., Le Ven F., et al. *Discrepancies between Cardiovascular Magnetic Resonance and Doppler Echocardiography in the Measurement of Transvalvular Gradient in Aortic Stenosis: The Effect of Flow Vorticity*. J. Cardiovasc. Magn. Reson. 2013, 15(1), 84 ; <https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-84>.
- 119 Gorlin R., Gorlin S. G. *Hydraulic Formula for Calculation of the Area of the Stenotic Mitral Valve, Other Cardiac Valves, and Central Circulatory Shunts*. Am. Heart J. 1951, 41(1), 1–29.
- 120 Garcia D., Pibarot P., Landry C., et al. *Estimation of Aortic Valve Effective Orifice Area by Doppler Echocardiography: Effects of Valve Inflow Shape and Flow Rate*. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2004, 17(7), 756–765 ; <https://doi.org/10.1016/j.echo.2004.03.030>.
- 121 Gilon D., Cape E. G., Handschumacher M. D., et al. *Effect of Three-Dimensional Valve Shape on the Hemodynamics of Aortic Stenosis: Three-Dimensional Echocardiographic Stereolithography and Patient Studies*. J. Am. Coll. Cardiol. 2002, 40(8), 1479–1486 ; [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02269-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02269-6).
- 122 Idelchik I. E. *Handbook of Hydraulic Resistance. Coefficients of Local Resistance and of Friction*, 2nd ed.; Hemisphere Publishing Corp: New York, 1986.
- 123 *Cardiovascular Implants - Cardiac Valve Prostheses - Part 1: General Requirements, PN-EN 5840-1*; Polski Komitet Normalizacyjny, 2015.
- 124 De Paulis R., De Matteis G. M., Nardi P., et al. *Opening and Closing Characteristics of the Aortic Valve after Valve-Sparing Procedures Using a New Aortic Root Conduit*. Ann. Thorac. Surg. 2001, 72(2), 487–494 ; [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(01\)02747-3](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(01)02747-3).
- 125 Dumesnil J. G., Leblanc M. H., Cartier P. C., et al. *Hemodynamic Features of the Freestyle Aortic Bioprosthesis Compared with Stented Bioprosthesis*. Ann. Thorac. Surg. 1998, 66(6 SUPPL.) ; [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(98\)01119-9](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(98)01119-9).
- 126 Bortolotti U., Sciotti G., Milano A., et al. *The Edwards Prima Stentless Valve: Hemodynamic Performance at One Year*. Ann. Thorac. Surg. 1999, 68(6), 2147–2151 ; [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(99\)00830-9](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(99)00830-9).
- 127 Tanaka K., Kinoshita T., Fujinaga K., et al. *Hemodynamic Performance of the Edwards Prima Plus Stentless Valve at 1 Year*. Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2008, 56(9), 441–445 ; <https://doi.org/10.1007/s11748-008-0286-z>.
- 128 Fabbri A., D'Onofrio A., Auriemma S., et al. *Edwards Prima Plus Stentless Bioprosthesis: Long-Term Clinical and Hemodynamic Results*. Aortic Root Surg. Biol. Solut. 2010, 346–355 ; https://doi.org/10.1007/978-3-7985-1869-8_24.
- 129 Stefanelli G., Pirro F., Olaru A., et al. *Long-Term Outcomes Using the Stentless LivaNova-Sorin Pericarbon Freedom™ Valve after Aortic Valve Replacement*. Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2018, No. March, 1–8 ; <https://doi.org/10.1093/icvts/ivy012>.
- 130 Milano A. D., Dodonov M., Celiento M., et al. *The Sorin Freedom Stentless Pericardial Valve: Clinical and Echocardiographic Performance at 10 Years*. Int. J. Artif. Organs 2012, 35(7), 481–488 ; <https://doi.org/10.5301/ijao.5000103>.
- 131 Grubitzsch H., Wang S., Matschke K., et al. *Clinical and Haemodynamic Outcomes in 804 Patients Receiving the Freedom SOLO Stentless Aortic Valve: Results from an International Prospective Multicentre Study*. Eur. J. Cardio-thoracic Surg. 2015, 47(3), e97–e104 ; <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu471>.
- 132 Beholz S., Repossini A., Livi U., et al. *The Freedom SOLO Valve for Aortic Valve Replacement: Clinical and Hemodynamic Results from a Prospective Multicenter Trial*. J. Heart Valve Dis. 2010, 19(1), 115–123.
- 133 Thalmann M., Kaiblinger J., Krausler R., et al. *Clinical Experience with the Freedom Solo Stentless Aortic Valve in 277 Consecutive Patients*. Ann. Thorac. Surg. 2014, 98(4), 1301–1307 ; <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.05.089>.

- 134 D'Onofrio A., Auriemma S., Magagna P., et al. *Aortic Valve Replacement with the Sorin Pericarbon Freedom Stentless Prosthesis: 7 Years' Experience in 130 Patients*. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2007, 134(2), 491–495 ; <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.04.020>.
- 135 Sponga S., Barbera M. Della, Pavoni D., et al. *Ten-Year Results of the Freedom Solo Stentless Heart Valve: Excellent Haemodynamics but Progressive Valve Dysfunction in the Long Term*. Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2017, 24(5), 663–669 ; <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw391>.
- 136 Leyh R. G., Schmidtke C., Sievers H. H., Yacoub M. H. *Opening and Closing Characteristics of the Aortic Valve after Different Types of Valve-Preserving Surgery*. Circulation 1999, 100(21), 2153–2160 ; <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.21.2153>.
- 137 Ranga A., Bouchot O., Mongrain R., et al. *Computational Simulations of the Aortic Valve Validated by Imaging Data: Evaluation of Valve-Sparing Techniques*. Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2006, 5(4), 373–378 ; <https://doi.org/10.1510/icvts.2005.121483>.
- 138 Bakula Z., Stachowiak R., Wiśniewski J. *Immobilizacja Komórek - Znaczenie Biomedyczne*. Postępy Mikrobiol. 2013, 52(3), 233–245.
- 139 Aboelkassem Y., Savic D., Campbell S. G. *Mathematical Modeling of Aortic Valve Dynamics during Systole*. J. Theor. Biol. 2015, 365, 280–288 ; <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2014.10.027>.
- 140 Hoeksel S. A. A. P., Jansen J. R. C., Blom J. A., Schreuder J. J. *DETECTION OF DICROTIC NOTCH IN ARTERIAL PRESSURE SIGNALS*. J. Clin. 1997, 13(5), 309–316.

WYKAZ RYSUNKÓW

Rys. 1.1. Zastawki serca, widok od strony przedsionków; PV – zastawka tętnicy płucnej, AV – zastawka aortalna, MV – zastawka mitralna, TV – zastawka trójdzielna [2].....	1
Rys. 4.1. Konstrukcja bioprotezy HAB [89] a) kształt wykroju, z którego się ją formuje, b) uformowana proteza w korzeniu aorty	14
Rys. 4.2. Stanowisko badawcze badań pilotażowych bioprotezy HAB [89] a) widok ogólny, b) przestrzeń pomiarowa.....	15
Rys. 4.3. Proteza konstrukcji HAB wykonana z BNC po próbie badawczej [91].....	16
Rys. 5.1. Parametryczny opis geometrii zastawki aortalnej wg Swansona i Clarka [94]	17
Rys. 5.2. Kształt wolnego brzegu płątka opisany za pomocą łuku MON o promieniu r wyznaczającego przebieg dwóch prostych SM i TN [99].....	18
Rys. 5.3. Schemat trzech płatków zastawki z uwzględnionymi wymiarami: H – wysokość płątka, A – odległość komisuralna, L_f – długość wolnego brzegu	18
Rys. 5.4. Schemat ułożenia płatków zastawki w aorcie, podczas rozkurczu serca, z uwzględnieniem siły F i jej składowych F_x i F_y , występującej w punkcie komisuralnym; α – miara kąta nachylenia wolnego brzegu płątka, C – punkt styku płatków, H_g – wysokość geometryczna, H_e – wysokość efektywna, H_c – wysokość koaptacji płątka	19
Rys. 5.5. Zależności zmian wysokości efektywnej h_E zastawki aortalnej od: a) wysokości koaptacji h_c [107] oraz b) miary średnicy pierścienia aortalnego d_{AA} [108].....	19
Rys. 8.1. Pętla pracy komory serca (a-napełnianie, b-IVCT, c-wyrzut, d-IVRT, EDPVR-charakterystyka napełniania, ESPVR-charakterystyka opróżniania, V_0 -objętość spoczynkowa komory, SV-wyrzut jednostkowy) [113].....	24
Rys. 8.2. Stanowisko obserwacyjno-pomiarowe do testowania modeli zastawek serca	25
Rys. 8.3. Schemat stanowiska obserwacyjno-pomiarowego: 1 – przestrzeń pomiarowa; 2 – pompa tłokowa; 3 – sterownik pompy tłokowej 2; 4A-D – zbiorniki regulacyjne; 5 – króćce; 6 – przetworniki ciśnienia bezwzględnego; 7 – przetwornik ciśnienia różnicowego; 8 – przepływomierz elektromagnetyczny; 9 – przepływomierz	

ultradźwiękowy; 10A-B – zbiorniki; 11 – pompa zębata; 12 – endoskop; 13 – źródło światła LED; 14 – światłowód; 15 – kamera; 16 – sterownik systemu CompactRIO.....	26
Rys. 8.4. Wykres przemieszczenia tłoka pompy wymuszającej przepływ pulsacyjny medium roboczego dla przykładowych parametrów	26
Rys. 8.5. Frontowy panel oprogramowania z widocznymi przebiegami sygnałów w funkcji czasu oraz tabelą zarejestrowanych sygnałów	28
Rys. 8.6. Przykładowy obraz wykorzystany do analizy położenia płaszczyzny wyznaczenia geometrycznego pola otwarcia protezy.....	30
Rys. 8.7. Geometrie wykroju do formowania protez HAB poddanych badaniom in vitro	32
Rys. 8.8. Przykładowy przebieg ciśnienia P_1 (kolor niebieski) – lewokomorowego i P_2 (kolor czerwony) – aortalnego	34
Rys. 8.9. Przepływ przez kryżę o różnym kształcie z zaznaczonym GOA – geometrycznym polem otwarcia i EOA – efektywnym polem otwarcia; A_1 jest polem przekroju na wlocie [120].....	35
Rys. 8.10. Przykładowy obraz miary długości służący do przypisania wartości piksela obrazu	36
Rys. 8.11. Panel programu graficznego wykorzystanego do wyznaczenia GOA z zaznaczonym obszarem pomiarowym	36
Rys. 8.12. Schemat zależności przemieszczenia płatków zastawki serca w funkcji czasu trwania poszczególnych faz cyklu jej pracy, gdzie RVOT – szybkie otwieranie, RVCT – szybkie zamykanie, SCD – powolne zamykanie, D_1 – maksymalne przemieszczenie płatka, D_2 – przemieszczenie płatka tuż przed szybkim zamknięciem [124].....	39
Rys. 8.13. Przebieg prędkości zmiany GOA	39
Rys. 8.14. Zmiana wartości GOA	40
Rys. 8.15. Zmiana różnicy ciśnienia w zależności od wielkości objętościowego natężenia przepływu przez badane modele protezy.....	41
Rys. 8.16. Zmiana efektywnego pola otwarcia badanych modeli w zależności od średniej wartości objętościowego natężenia przepływu przez badane modele	45
Rys. 8.17. Zmiana efektywnego pola otwarcia EOA badanych modeli o średnicy nominalnej DN 20 mm w zależności od zmiany natężenia przepływu Q	45
Rys. 8.18. Zmiana efektywnego pola otwarcia EOA badanych modeli o średnicy nominalnej DN 22 mm w zależności od zmiany natężenia przepływu Q	46
Rys. 8.19. Zmiana efektywnego pola otwarcia badanych modeli w zależności od różnicy ciśnienia dla modeli o średnicy nominalnej DN 20 mm.....	46
Rys. 8.20. Udział procentowy poszczególnych faz cyklu pracy badanych modeli protez, gdzie RVOT – czas szybkiego otwierania protezy, OPEN – czas fazy pełnego otwarcia	

i powolnego zamykania, RVCT – czas szybkiego zamykania, CLOSED – czas, podczas którego proteza jest zamknięta.	48
Rys. 8.21. Zmiana czasu trwania fazy otwierania badanych modeli w zależności od zmiany objętości wyrzutowej	49
Rys. 8.22. Zmiana czasu trwania fazy otwierania badanych modeli w funkcji objętościowego natężenia przepływu.....	49
Rys. 8.23. Zmiana czasu trwania fazy otwierania badanych modeli o średnicy nominalnej DN 20 w funkcji objętościowego natężenia przepływu.....	50
Rys. 8.24. Zmiana czasu trwania fazy otwierania badanych modeli o średnicy nominalnej DN 22 w funkcji objętościowego natężenia przepływu.....	50
Rys. 8.25. Czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego pola otwarcia przez badany model w zależności od różnicy ciśnienia	51
Rys. 8.26. Zmiana czasu trwania otwierania dla modeli o średnicy nominalnej DN 20 mm w zależności od różnicy ciśnienia generowanej przez model	51
Rys. 8.27. Zmiana czasu trwania fazy zamykania badanych modeli w funkcji objętościowego natężenia przepływu.....	52
Rys. 8.28. Zmiana czasu trwania zamykania badanych protez w zależności od objętościowego natężenia przepływu dla modeli o różnej średnicy nominalnej	53
Rys. 8.29. Zmiana czasu trwania fazy szybkiego zamykania badanych modeli w zależności od różnicy ciśnienia ΔP_0	54
Rys. 8.30. Zmiana czasu trwania zamykania modeli o średnicy nominalnej DN 20 mm w zależności od różnicy ciśnienia generowanej przez model.....	54
Rys. 8.31. Zmiana czasu trwania zamykania modeli o średnicy nominalnej DN 22 mm w zależności od różnicy ciśnienia generowanej przez model	55
Rys. 8.32. Zmiana czasu trwania fazy wyrzutu badanych modeli w funkcji objętościowego natężenia przepływu.....	56
Rys. 8.33. Zmiana czasu trwania fazy wyrzutu badanych protez w zależności od objętościowego natężenia przepływu dla modeli w zależności od wymiaru średnicy nominalnej	56
Rys. 9.1. Płatki modeli a) M2 b) M4' i c) M4 z zaznaczonymi wysokościami funkcjonalnymi H_f i geometrycznymi H_g	62
Rys. 9.2. Zmiany wielkości momentu bezwładności płatka protezy w zależności od jego a) wysokości funkcjonalnej, b) wysokości geometrycznej	62
Rys. 9.3. Zmiana parametrów wpływających na efektywność protezy w zależności od miary wysokości geometrycznej H_g płatka.....	63

Rys. 9.4. Zmiana parametrów wpływających na efektywność protezy w zależności od miary wysokości funkcjonalnej H_f płatka	63
Rys. 9.5. Wielkość różnicy ciśnienia mierzonego przed i za protezą w zależności od wielkości stosunku wysokości geometrycznej i funkcjonalnej płatków protezy H_g/H_f	63
Rys. 9.6. Wielkość efektywnego (EOA) i geometrycznego (GOA) pola powierzchni otwarcia protezy w zależności od stosunku wysokości geometrycznej i funkcjonalnej płatków protezy H_g/H_f	64
Rys. 9.7. Zmiana czasu otwierania RVOT i zamykania RVCT w zależności od miary wysokości geometrycznej H_g	64
Rys. 9.8. Zmiana czasu otwierania RVOT w zależności od miary wysokości funkcjonalnej H_f	65
Rys. 9.9. Czas trwania szybkiego otwierania (RVOT) w zależności od wielkości stosunku wysokości geometrycznej i funkcjonalnej płatków protezy H_g/H_f	65
Rys. 9.10. Rozchylenie jednego z płatków modelu M2 protezy HAB	68
Rys. 9.11. Marszczenie płatków na powierzchni koaptacji modelu M2 protezy HAB	68
Rys. 9.12. Efekt skrętu płaszczyzny tworzonej przez komisury względem głównej osi przepływu oraz widoczne rozchylenie płatków modelu M2	68
Rys. 10.1. Stanowisko do badań protez zastawek w FRK a) widok ogólny b) przestrzenie pomiarowe c) widok przez wizjer umieszczony na głównej osi przepływu przez badaną protezę	72
Rys. 10.2. Proteza zastawki aortalnej po implantacji w układzie krążenia owcy (fot. Maciej Kowalik)	73
Rys. 10.3. Owca po pomyślnie zakończonej implantacji protezy HAB (fot. Maciej Kowalik)	73

WYKAZ TABEL

Tabela 8.1. Prawidłowe wartości ciśnień [1]	29
Tabela 8.2. Relacje parametrów dla modeli poddanych badaniom in vitro.....	33
Tabela 8.3. Średnie wartości aortalnego ciśnienia skurczowego – SBP i rozkurczowego – DBP oraz średniego ciśnienia tętniczego – MBP dla badanych modeli geometrii z uwzględnieniem odchylenia standardowego	40
Tabela 8.4. Średnie wartości różnicy ciśnienia mierzonego przed i za zamkniętą protezą	41
Tabela 8.5. Średnie wartości różnicy ciśnienia oraz objętościowego natężenia przepływu dla badanych modeli protezy z uwzględnieniem odchylenia standardowego.....	41
Tabela 8.6. Cechy danych pomiarowych ze zbioru ΔP_o	42
Tabela 8.7. Średnie wartości różnicy ciśnienia bezstentowych protez zastawki aortalnej z uwzględnieniem odchylenia standardowego.....	42
Tabela 8.8. Średnie wartości ciśnienia otwierania – P_{IVCT} i zamykania – P_{IVRT} badanych modeli protezy z uwzględnieniem odchylenia standardowego.....	43
Tabela 8.9. Średnie wartości efektywnego i geometrycznego pola otwarcia badanych modeli z uwzględnieniem odchylenia standardowego.....	43
Tabela 8.10. Średnie wartości efektywnego pola otwarcia bezstentowych protez zastawki aortalnej w zależności od długości minionego czasu po wszczepieniu z uwzględnieniem odchylenia standardowego.....	44
Tabela 8.11. Cechy danych pomiarowych ze zbioru EOA.....	45
Tabela 8.12. Średnie wartości współczynnika przewężenia C_c badanych modeli z uwzględnieniem odchylenia standardowego.....	47
Tabela 8.13. Średnie wartości czasu trwania wybranych faz cyklu badanych modeli z uwzględnieniem odchylenia standardowego.....	47
Tabela 8.14. Cechy danych pomiarowych ze zbioru RVOT	48
Tabela 8.15. Cechy danych pomiarowych ze zbioru RVCT	48
Tabela 8.16. Porównanie cech modeli geometrycznych protezy zastawki aortalnej.....	60