

II Klinika Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu

Gdański Uniwersytet Medyczny

Piotr Łuczkiwicz

AUTOREFERAT



GDAŃSK 2018

Spis treści

Przebieg pracy zawodowej.....	3
Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art.16 ust. 2 z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 ze zm.).....	5
Pozostałe osiągnięcia naukowo - badawcze.....	18
Pozostałe informacje.....	31

Przebieg pracy zawodowej

- 1996 dyplom lekarza, Akademia Medyczna w Gdańsku (obecnie Gdański Uniwersytet Medyczny), Wydział Lekarski
- 1997-1999 młodszy asystent w Klinice Ortopedii Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Gdańsku
- 1999-2010 asystent w Klinice Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu Akademii Medycznej w Gdańsku
- 1999 specjalizacja I^o w dziedzinie ortopedia i traumatologia narządu ruchu, Wydział Zdrowia i Opieki Społecznej w Gdańsku
- 2003 stopień doktora nauk medycznych, nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Gdańsku, na podstawie rozprawy doktorskiej pod tytułem „Zastosowanie odbarczenia z tylną stabilizacją i przednim międzytrzonowym usztywnieniem w operacyjnym leczeniu stenozы kanału kręgowego w przebiegu choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa lędźwiowego”
- Od 2004 do chwili obecnej - konsultant w Wojewódzkim Zespole Reumatologicznym im. dr J. Titz-Kosko w Sopocie (obecnie Pomorskie Centrum Reumatologiczne im. dr J. Titz-Kosko w Sopocie)
- 2005 specjalizacja II^o w dziedzinie ortopedia i traumatologia narządu ruchu, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi
- 2010-2013 kierownik Oddziału Ortopedii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku
- Od 2013 do chwili obecnej - ordynator Oddziału Ortopedii Uniwersyteckiego Centrum

Klinicznego w Gdańsku (obecnie Klinika Ortopedii, Traumatologii Narządu Ruchu i Chirurgii Ręki)

Od 2014 do chwili obecnej - adiunkt w II Klinice Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu w Gdańsku

WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA WYNIKAJĄCEGO Z ART.16 ust. 2 z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 ze zm.)

Za najważniejsze osiągnięcie naukowe w dotychczasowej pracy badawczej uznałem wyniki badań oceniających **wpływu zmian geometrii wybranych struktur anatomicznych stawu kolanowego na zmianę położenia łąkotec**

Zostały one opublikowane w cyklu 4 prac o łącznej wartości bibliometrycznej IF 10,849; MNiSW/KBN 135.

W poniższych pracach mój wkład w zakresie: 1 - koncepcja pracy i projekt badania, 2 - przeprowadzenie eksperymentu, 3 - analiza danych oraz ich interpretacja, 4 - opracowanie manuskryptu pracy, 5 - nadzór nad realizacją pracy wyniósł:

P. Łuczkiwicz, K. Daszkiewicz, W. Witkowski, J. Chróścielewski, W. Zarzycki. Influence of meniscus shape in the cross sectional plane on the knee contact mechanics. Journal of Biomechanics 2015;48(8):1356-1363

IF: 2,431; KBN/MEiN/MNiSW: 30

Wkład własny: 1 –70% , 2 –55% , 3 –65% , 4 –65% , 5 – 80%

A. Szarmach, P. Łuczkiwicz, M. Skotarczak, M. Kaszubowski, P. Winklewski, J. Dzierzanowski, M. Piskunowicz, E. Szurowska, B. Baczkowski. Assessment of the

Relationship between the Shape of the Lateral Meniscus and the Risk of Extrusion Based on MRI Examination of the Knee Joint. PLoS ONE 2016; 11(7):e0159156.

IF: 2,806; KBN/MEiN/MNiSW: 35

Wkład własny: 1 – 61% , 2 – 20% , 3 – 30% , 4 – 35% , 5 – 50%

P. Łuczkiwicz, K. Daszkiewicz, J. Chróścielewski, W. Witkowski, P. Winklewski. The Influence of Articular Cartilage Thickness Reduction on Meniscus Biomechanics. PLoS ONE 2016;11(12), e0167733

IF: 2,806; KBN/MEiN/MNiSW: 35

Wkład własny: 1 – 70% , 2 – 54% , 3 – 65% , 4 – 64% , 5 – 80%

P. Łuczkiwicz, K. Daszkiewicz, W. Witkowski, J. Chróścielewski, T. Ferenc, B. Baczkowski. The influence of a change in the meniscus cross sectional shape on the medio-lateral translation of the knee joint and meniscal extrusion. PLoS ONE 2018;13(2),e0193020

IF: 2,806; KBN/MEiN/MNiSW: 35

Wkład własny: 1 – 70% , 2 – 54% , 3 – 65% , 4 – 63% , 5 – 80%

Projekty badawcze stanowiące podstawę opublikowanych prac, które są przedmiotem niniejszego przewodu habilitacyjnego, uzyskały pozytywną opinię Niezależnej Komisji Bioetycznej ds. Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym

Uszkodzenie struktury łąkotki wraz ze zmianą jej położenia jest jedną z najbardziej typowych cech choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego¹. Chociaż uszkodzenie chrząstki szklistej jest uważane za kluczowe zjawisko w rozwoju zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego to w najnowszych pracach coraz więcej uwagi poświęca się istotnej roli czynników mechanicznych związanych z uszkodzeniem łąkotki oraz zmianą jej położenia w rozwoju tego schorzenia^{2,3,4}. łąkotki, zwiększając w istotny sposób kongruencję stawu kolanowego, przenoszą 40 - 80% sił kontaktowych, a przez to pełnią rolę ochronną w stosunku do chrząstki pokrywającej powierzchnie stawowe. Wysuwanie się łąkotki poza krawędź piszczeli (ekstruzja łąkotki) powoduje zmniejszenie pola powierzchni kontaktu między łąkotką i powierzchnią piszczeli, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia obciążenia chrząstki pokrywającej powierzchnie stawowe, jej uszkodzenia i powstania zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego⁵. O ile wpływ przerwania ciągłości włókien kolagenowych przenoszących naprężenia rozciągające na proces ekstruzji łąkotki jest dobrze znany i udokumentowany, o tyle przyczyny zmiany położenia łąkotki w przypadkach nie związanych z jej uszkodzeniem budzą wiele kontrowersji. Związek ekstruzji łąkotki z takimi czynnikami jak otyłość, zmiana osi mechanicznej kończyny czy wiek nie znalazły potwierdzenia w najnowszych pracach badawczych^{6,7}. Jednocześnie badacze, opisujący

¹ Bruns K., Svensson F., Turkiewicz A., Wirth W., Guermazi A., Eckstein F., Englund M. Meniscus body position and its change over four years in asymptomatic adults: a cohort study using data from the Osteoarthritis Initiative (OAI). *BMC Musculoskelet. Disord.* 2014;15:32.

² Felson DT. Osteoarthritis as a disease of mechanics. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:10-15.

³ McNulty AL., Guilak F. Mechanobiology of the Meniscus. *Journal of Biomechanics* 2015;48:1469–78.

⁴ McAlindon TE. Toward a new paradigm of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67:1987-9.

⁵ Bloecker K., Wirth W., Guermazi A., Hunter D.J., Resch H., Hochreiter J., Eckstein F. Relationship between Medial Meniscal Extrusion and Cartilage Loss in Specific Femorotibial Subregions - Data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res.* 2015;67:1545–52.

⁶ Zhang F., Kumm J., Svensson F., Turkiewicz A., Frobell R., Englund M. Risk factors for meniscal body extrusion

morfologię łąkotki w kolanie zmienionym zwyrodnieniowo, wskazują na zmianę jej geometrii polegającą zarówno na zmniejszeniu jak i na zwiększeniu jej wysokości⁸. Przyczyny tych zmian pozostawały dotychczas nie w pełni wyjaśnione, gdyż w badaniach klinicznych niezwykle trudno jest ustalić naturę tego zjawiska. Wynika to ze złożoności obrazu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego, na który składają się zmiany chorobowe dotyczące wielu tkanek⁹. Mimo, że zmiana wysokości łąkotki i związana z nią zmiana kongruencji stawu kolanowego powinna mieć związek z ryzykiem ekstruzji problem ten nie był dotychczas przedmiotem badań. Uznałem, że wykazanie związku między zmianą kształtu łąkotek i zjawiskiem ich ekstruzji pomogłoby ustalić przyczynę przemieszczeń łąkotek w niewyjaśnionych dotychczas przypadkach¹⁰, wskazać na nieznane czynniki ryzyka rozwoju zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego a także poprawić wyniki kliniczne u chorych po przeszczepie łąkotki¹¹. Za cel pracy obrałem ocenę wpływu zmiany kształtu łąkotki na biomechanikę stawu kolanowego ze szczególnym uwzględnieniem wpływu zmiany kongruencji powierzchni stawowych na proces ekstruzji łąkotki. Po analizie piśmiennictwa uznałem, że dla oceny wpływu zmian geometrii łąkotki na biomechanikę stawu kolanowego należy stworzyć model matematyczny stawu kolanowego, w którym będzie można ustalić

on MRI in subjects free of radiographic knee osteoarthritis: longitudinal data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis and Cartilage* 2016;24:801-806.

⁷ Erquicia J., Gelber P.E., Cardona-Muñoz J.I., Pelfort X., Tey M., Monllau JC. There is no relation between mild malalignment and meniscal extrusion in trauma emergency patients. *Injury*. 2012;43:68-72.

⁸ Jung KA., Lee S.C., Hwang S.H., Yang K.H., Kim DH., Sohn JH. High frequency of meniscal hypertrophy in persons with advanced varus knee osteoarthritis. *Rheumatol. Int.* 2010; 30:1325-33.

⁹ McAlindon TE. Toward a new paradigm of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67:1987-9.

¹⁰ Wenger A., Wirth W., Hudelmaier M., Noebauer-Huhmann I., Trattig S., Bloecker K. Meniscus body position, size, and shape in persons with and persons without radiographic knee osteoarthritis: quantitative analyses of knee magnetic resonance images from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1804-11.

¹¹ Łuczkiwicz .P, Daszkiewicz K., Chróścielewski J., Witkowski W., Kuik L. High meniscal slope angle as a risk factor for meniscal allograft extrusion. *Medical Hypotheses* 2017;101:48-51.

związek między zmianą geometrii łąkotki i zmianą jej położenia niezależnie od innych czynników mogących mieć wpływ na zjawisko ekstruzji. Do analiz wykorzystano Metodę Elementów Skończonych (MES), która jest najczęściej stosowaną metodą w symulacjach numerycznych z zakresu biomechaniki, ze względu na swoją uniwersalność oraz czas i precyzję obliczeń. Umożliwia ona łatwą zmianę wszystkich parametrów modelu matematycznego, dlatego uznano, że będzie ona najlepszą metodą do przeprowadzenia zaplanowanej w trakcie badań analizy parametrycznej¹².

W pierwszej pracy (Influence of meniscus shape on the cross-sectional plane on the knee contact mechanics. *Journal of Biomechanics* 2015;48:1356-63.) przeprowadzono analizę sił działających na łąkotkę podczas obciążania stawu kolanowego z wykorzystaniem modelu Open Knee¹³. Model ten został stworzony na podstawie badania rezonansu magnetycznego kolana 70 letniej kobiety o wadze 77 kg i wzroście 168 cm. Po przeprowadzeniu analizy geometrii powierzchni stawowych stwierdzono, że kształt łąkotki bocznej w przekroju poprzecznym, a zwłaszcza kąt nachylenia jej górnej powierzchni w stosunku do dolnej powierzchni (slope angle) znacznie odbiegał od normy podanej w piśmiennictwie¹⁴. Model ten był odpowiedni do zaplanowanych badań, gdyż geometria łąkotki bocznej była typowa dla zmian jej kształtu w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Dane materiałowe opisujące kości, więzadła oraz chrząstkę przyjęto na podstawie parametrów zdrowego stawu kolanowego by w ten sposób ocenić wpływ zmian samej geometrii łąkotki na zmianę jej położenia. Ponieważ niemożliwe było dokonanie walidacji takiego modelu w

¹² Freutel M., Schmidt H., Dürselen L., Ignatius A., Galbusera F. Finite element modeling of soft tissues: Material models, tissue interaction and challenges. *Clinical Biomechanics* 2014;29:363-372.

¹³ Erdemir A., Sibole S. Open Knee: A Three Dimensional Finite Element Representation of the Knee Joint. User's Guide, Version 1.0.0;2010.

¹⁴ Huang A., Hull M.L., Howell S.M., Haut Donahue T.L. Identification of Cross-Sectional Parameters of Lateral Meniscal Allografts That Predict Tibial Contact Pressure in Human Cadaveric Knees. *Journal of Biomechanical Engineering* 2002;124:481-9.

warunkach laboratoryjnych, w pierwszym etapie przeprowadzono analizę rozkładu naprężeń kontaktowych, wielkości sił działających między łąkotkami i powierzchniami chrzęstnymi oraz oceniono przemieszczenia łąkotek. Po stwierdzeniu zgodności uzyskanych wyników z danymi literaturowymi przystąpiono do właściwego doświadczenia. Polegało ono na częściowym, poprzecznym przecięciu łąkotki przyśrodkowej i bocznej w obrębie jej rogu tylnego, całkowitym przecięciu łąkotek w zakresie rogu tylnego i w końcu całkowitym usunięciu łąkotki. Podobnie jak w pracach innych autorów stwierdzono, że przecięcie do 60% szerokości łąkotki nie zmienia istotnie naprężeń kontaktowych na powierzchniach chrząstek stawowych. Jednocześnie całkowite przecięcie łąkotki wywołało w przedziale przyśrodkowym znaczący wzrost naprężeń kontaktowych na powierzchni chrząstki porównywalny z usunięciem całej łąkotki. Analizując przemieszczenia łąkotek stwierdzono, że łąkotka przyśrodkowa, w przypadku przecięcia rogu tylnego, ma znacznie większą tendencję do ekstruzji niż łąkotka boczna. W przypadku łąkotki bocznej, o znacząco mniejszej wysokości zaobserwowano istotnie mniejszą wartość siły wypychającej łąkotkę na zewnątrz. Przyczyną mniejszej wartości tej siły jest mniejsza wartość kąta mierzonego między górną i dolną powierzchnią w centralnej części łąkotki i związana z tym mniejsza składowa siły kontaktowej powodującej wysunięcie łąkotki na zewnątrz stawu. W efekcie wykazano, że kształt łąkotki w płaszczyźnie poprzecznej może być czynnikiem wpływającym na jej ekstruzję. Przeprowadzony eksperyment miał jednak dwa główne ograniczenia. Pierwsze z nich to brak możliwości walidacji użytego do badania modelu matematycznego w warunkach laboratoryjnych. Drugie, to brak wartości odniesienia dla modelu zdrowego kolana z łąkotką boczną o wysokości zgodnej z danymi literaturowymi. Wnioski z pracy sformułowano więc na podstawie porównania ekstruzji łąkotki przyśrodkowej o prawidłowym kształcie z ekstruzją łąkotki bocznej wykazującej cechy spłaszczenia (maceracji). Z tego powodu, w toku dalszych badań, niezbędne było przeprowadzenie badania

klinicznego mającego na celu weryfikację przedstawionej hipotezy dotyczącej związku między kształtem łąkotki w płaszczyźnie poprzecznej i zmianą jej położenia.

W kolejnej pracy (Assessment of the relationship between the shape of the lateral meniscus and the risk of extrusion based on MRI examination of the knee joint” PLoS ONE 2016;11(7):e0159156) oceniono wpływ kształtu łąkotki na jej ekstruzję, na podstawie badania MRI. Do badania zakwalifikowano 77 pacjentów, w wieku od 20 do 50 lat, bez urazu w wywiadzie, bez istotnych zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego, z prawidłową osią anatomiczną badanej kończyny, z BMI<25kg/m², u których w wyniku przeprowadzonego badania nie zdiagnozowano żadnej patologii. Wyniki badań były oceniane niezależnie, przez dwóch radiologów z co najmniej 10 letnim doświadczeniem w ocenie badań MRI narządu ruchu. W celu zapewnienia obiektywności, żaden z autorów pierwszej publikacji nie wykonywał w tej pracy pomiarów ocenianych parametrów. W każdym badaniu oceniono: kąt między górną powierzchnią łąkotki i powierzchnią kostną kłykcia piszczeli (MBA), kąt między górną powierzchnią łąkotki i powierzchnią chrząstki (MCA), kształt łąkotki w płaszczyźnie czołowej wyrażony jako „slope” i „slope angle” oraz wysokość łąkotki wyrażoną w milimetrach. Badana grupa pacjentów została podzielona na dwie podgrupy, w zależności od obecności ekstruzji łąkotki, rozumianej jako wysunięcie o co najmniej 3 mm zewnętrznego brzegu łąkotki poza krawędź piszczeli. W celu określenia związku ocenianych parametrów z prawdopodobieństwem wystąpienia ekstruzji łąkotki zastosowano regresję logistyczną. Dodatkowo wykorzystano estymator Kaplana-Meiera funkcji przeżycia, gdzie zmienną czasu zastąpiono istotnymi czynnikami ryzyka zaś samo wystąpienie ekstruzji potraktowano jako wskaźnik obserwacji uciętych. Wyznaczone na tej podstawie mediany określiły wartości zmiennych slope angle oraz MBA, dla których prawdopodobieństwo wystąpienia ekstruzji wynosiło dokładnie 50%. Przeprowadzana analiza wykazała związek między kształtem łąkotki w przekroju poprzecznym a ryzykiem jej ekstruzji, co potwierdziło

śluszość hipotezy przedstawionej w pierwszej pracy. Wykazano także, że zwiększenie kąta MBA powyżej 42 stopni i slope angle powyżej 37 stopni są czynnikami ryzyka ekstruzji łąkotki bocznej. Omawiana praca była oparta na wynikach badania obrazowego o charakterze statycznym, co jest istotnym jej ograniczeniem, które nie pozwalało na przeprowadzenie analizy przyczynowo-skutkowej obserwowanego zjawiska. Dodatkowo, wyniki przeprowadzonych badań, które wykazały zależność między ekstruzją łąkotki a geometrią powierzchni kłykcia kości piszczelowej pozwalały przypuszczać, że zmiana kształtu powierzchni stawowej piszczeli, często obserwowana w przebiegu zmian zwyrodnieniowych, może w równie istotny sposób co kształt samej łąkotki wpłynąć na zmianę jej położenia. Z tego względu zaplanowałem kolejne doświadczenie mające na celu ocenę wpływu zmiany kształtu powierzchni stawowej piszczeli na ryzyko ekstruzji łąkotki.

W pracy (The Influence of Articular Cartilage Thickness Reduction on Meniscus Biomechanics. PLoS ONE 2016;11(12), e0167733) przedstawiono wyniki badań w oparciu o dwa modele stawu kolanowego różniące się geometrią powierzchni stawowych. W pierwszym modelu, zmieniono grubość chrząstki stawowej pokrywającej powierzchnie kłykci kości udowej i piszczelowej w przedziale przyśrodkowym stawu kolanowego tak, aby mimo zmiany grubości zachować kongruencję powierzchni stawowych identyczną jak w modelu pierwotnym. W drugim modelu, opierając się na danych literaturowych, zmieniono geometrię chrząstki pokrywającej powierzchnie stawowe w przedziale przyśrodkowym stawu kolanowego w sposób typowy dla zmian zwyrodnieniowych tego stawu. Model ten posłużył do oceny wpływu zmian w geometrii powierzchni stawowych na zjawisko ekstruzji łąkotki, oraz do oceny wpływu zmian kongruencji powierzchni stawowych na biomechanikę stawu kolanowego. Po przeprowadzeniu analiz z użyciem metody elementów skończonych stwierdzono, że zmniejszenie grubości chrząstki w przedziale przyśrodkowym spowodowało

w obydwu modelach zwężenie szczeliny stawowej w tym przedziale i w konsekwencji przesunięcie osi mechanicznej względem stawu kolanowego. Powyższe zjawisko spowodowało w obydwu modelach znaczny wzrost wielkości sił kontaktowych przenoszonych przez przedział przyśrodkowy, co było zgodne z przewidywaniami. Jednak porównując procentowy rozkład sił w przedziale przyśrodkowym stwierdzono znaczne różnice pomiędzy obydwoma modelami. W modelu z geometrią powierzchni stawowych zmienioną w sposób typowy dla zmian zwyrodnieniowych stwierdzono znacznie większy przyrost wartości siły przenoszonej między powierzchniami chrzęstnymi w porównaniu do przyrostu siły działającej między łątką i chrząstką kłykcia kości piszczelowej. Jest to związane ze zmianą kongruencji między powierzchnią chrząstki pokrywającej kłykieć kości piszczelowej i powierzchnią łątki. W modelu tym zaobserwowano zmniejszenie pola kontaktu między łątką i chrząstką, a w konsekwencji spadek wartości siły działającej między nimi oraz wzrost siły działającej między chrząstkami. W wyniku badań udowodniono, że zmiana geometrii powierzchni chrzęstnych stawu kolanowego, występująca w przebiegu zmian zwyrodnieniowych, zmniejsza pole kontaktu między łątką i chrząstką i w konsekwencji powoduje zmniejszenie obciążenia łątki na rzecz zwiększenia obciążenia powierzchni chrzęstnych. Zmniejszenie obciążenia łątki może powodować zwiększenie jej wysokości, które to zjawisko zostało opisane w badaniach obrazowych i nie było dotychczas zbadane pod względem etiologicznym¹⁵. Dodatkowo w modelu ze zmienionym kształtem powierzchni stawowej kłykcia przyśrodkowego kości piszczelowej, typowym dla zmian zwyrodnieniowych, stwierdziliśmy dwukrotnie większą wartość ekstruzji łątki przyśrodkowej w porównaniu do modelu, w którym zmniejszyliśmy grubość chrząstki zachowując kongruencję powierzchni stawowych. W modelu tym zaobserwowano także

¹⁵ Jung K.A., Lee S.C., Hwang S.H., Yang K.H., Kim D.H., Sohn J.H. High frequency of meniscal hypertrophy in persons with advanced varus knee osteoarthritis. *Rheumatol. Int.* 2010;30:1325-33.

ekstruzję łąkotki w przedziale bocznym, w którym geometria chrząstki nie została zmieniona. Ekstruzja łąkotki bocznej w przebiegu jednoprzędziowych zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego, które dotyczyły przedziału przyśrodkowego została opisana po raz pierwszy w pracy Wengera i wsp.¹⁶ Autorzy pracy zaobserwowali, że w przebiegu jednoprzędziowych zmian zwyrodnieniowych, dotyczących przedziału przyśrodkowego stawu kolanowego, następuje ekstruzja łąkotki bocznej, zlokalizowanej w przedziale niezmienionym chorobowo. Jako wytłumaczenie przedstawiano dotychczas hipotezę, że zjawisko to jest związane z odcieżeniem łąkotki w wyniku przesunięcia osi mechanicznej kończyny względem stawu kolanowego. Na podstawie wykonanych doświadczeń wykazano, że ekstruzja łąkotki w przedziale z niezmienioną chrząstką jest związana z przesunięciem zachodzącym między kością udową i piszczelową, którego rola dotychczas była w większości analiz pomijana. Przesunięcie to wpłynęło również na zwiększenie przemieszczenia łąkotki przyśrodkowej mimo spadku wartości siły kontaktowej działającej między łąkotką i powierzchnią chrzęstną kłykcia kości piszczelowej. Wykazano więc, że zmiana kongruencji powierzchni chrzęstnych, będąca wynikiem zmian zwyrodnieniowych, może stać się przyczyną ekstruzji niezmienionej łąkotki. W wyniku przeprowadzonych analiz wykazano, że zarówno zmiany geometrii chrząstki jak i łąkotki mogą stać się czynnikami wpływającym na jej ekstruzję. Dodatkowo, po raz pierwszy, opisano związek między przesunięciem względnym powierzchni stawowych kolana a zmianą położenia łąkotki. Biorąc pod uwagę fakt, że zmiana kształtu łąkotki również może wpłynąć na zmianę kongruencji stawu kolanowego i przesunięcie między kością piszczelową i udową należało postawić pytanie na ile zmiana kształtu łąkotki, opisana w

¹⁶ Wenger A., Wirth W., Hudelmaier M., Noebauer-Huhmann I., Trattig S., Bloecker K. Meniscus body position, size, and shape in persons with and persons without radiographic knee osteoarthritis: quantitative analyses of knee magnetic resonance images from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1804-11.

pierwszej pracy, wpłynie na zmianę przesunięcia bocznego i na ekstruzję łąkotek w obydwu przedziałach stawu kolanowego.

W powyższych pracach, prowadzonych z wykorzystaniem metody elementów skończonych, wykorzystywano model kolana 70 – letniej kobiety z cechami zmian zwyrodnieniowych. Złożoność powyższych zmian uniemożliwiała modyfikacje geometrii ocenianych łąkotek oraz powierzchni stawowych kości w sposób zachowujący realia anatomiczne. W celu wiarygodnej oceny wpływu zmiany kształtu obydwu łąkotek na zjawisko ekstruzji w obydwu przedziałach stawu kolanowego potrzebny był nowy model zdrowego stawu kolanowego. Model taki stworzyliśmy na podstawie plików DICOM pozyskanych z badania MRI stawu kolanowego 43 letniej kobiety. Po ich przetworzeniu za pomocą programu Mimics Software (Materialise NV, Leuven, Belgium), części stawu kolanowego w postaci brył zostały eksportowane do formatu STL. Następnie w programie HyperhMesh została przygotowana geometria dziewięciu modeli stawu kolanowego różniących się wysokością obydwu łąkotek. Po przeprowadzeniu analizy metodą elementów skończonych, w programie Abaqus 6.14, potwierdzono wpływ zmiany wysokości łąkotki na wielkość siły wypychającej łąkotkę ze stawu i tym samym jej ekstruzję, który opisaliśmy wcześniej, w pierwszej z omawianych prac. Dodatkowo stwierdzono jednak, że zmniejszenie wysokości łąkotki bocznej spowodowało nie tylko zmniejszenie wielkości jej wysunięcia, ale również wysunięcie łąkotki przyśrodkowej o niezmienionej geometrii. Co więcej, wysunięcie łąkotki przyśrodkowej w tym modelu było mniejsze niż w modelu, w którym zmniejszono wysokość łąkotki przyśrodkowej. Po porównaniu wyników otrzymanych w obydwu modelach stwierdzono, że zjawisko to jest związane z przesunięciem kości piszczelowej względem kości udowej, które pojawiło się w wyniku zmiany wysokości łąkotek. Porównanie wartości przesunięcia łąkotek w modelach z zablokowanym i zwolnionym przesunięciem względnym

pozwoili na sformulowanie wniosku, że przesunięcie to jest czynnikiem wyższego rzędu w stosunku do zmiany wysokości łąkotki. Odpowiednio zwiększenie wysokości łąkotki spowodowało zwiększenie siły wypychającej łąkotkę ze stawu kolanowego. O ile w przedziale przysrodkowym spowodowało to zwiększenie jej ekstruzji o tyle w przedziale bocznym, mimo zwiększenia wartości siły wypychającej, nie zaobserwowaliśmy istotnego wysunięcia łąkotki. Przeprowadzona analiza przyczyn zjawiska wykazała jego związek z przesunięciem kości udowej i piszczelowej względem siebie, co dodatkowo potwierdza słuszność hipotezy wskazującej na istotną jego rolę w zjawisku ekstruzji łąkotki. Mimo, że przesunięcie kości piszczelowej względem udowej w płaszczyźnie czołowej zostało opisane zarówno w zdrowym kolanie jak i w przebiegu zmian zwyrodnieniowych¹⁷, jego wpływ na biomechanikę kolana był dotychczas pomijany jako mało istotny¹⁸. Wyniki pracy (The influence of a change in the meniscus cross sectional shape on the medio-lateral translation of the knee joint and meniscal extrusion. PLoS ONE 2018;13(2),e0193020) wskazują nie tylko na jego istotne konsekwencje dla ekstruzji łąkotki ale przede wszystkim dla biomechaniki całego stawu kolanowego co będzie przedmiotem dalszych badań.

¹⁷ Khamaisy S., Zuiderbaan H.A., Thein R. Danyal H. Nawabi D.H., Joskowicz L., Pearle A.D. Coronal tibiofemoral subluxation: a new measurement method. *The Knee* 2014;21:1069–1071.

¹⁸ Belvedere C, Leardini A, Giannini S, Ensini A, Bianchi L, Catani F. Does medio-lateral motion occur in the normal knee? An in-vitro study in passive motion. *Journal of Biomechanics* 2011;44:877–84.

Wnioski

Wyniki przeprowadzonych badań pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

1. Wysokość łąkotki i zmiana jej kształtu są ważnymi czynnikami wpływającymi na wielkość siły wypychającej łąkotkę ze stawu i zmianę jej położenia.
2. Zwiększenie kąta MBA powyżej 42 stopni i slope angle powyżej 37 stopni są czynnikami ryzyka ekstruzji łąkotki bocznej.
3. Zmiana geometrii powierzchni stawowych występująca w przebiegu zmian zwyrodnieniowych powoduje zmniejszenie pola kontaktu między łąkotką i powierzchnią chrząstki, co prowadzi do zmniejszenia obciążenia łąkotki i zmiany jej położenia w stawie kolanowym.
4. Zmiana kongruencji stawu kolanowego wynikająca ze zmiany geometrii chrząstki może być przyczyną wystąpienia przesunięcia między kością piszczelową i udową, które powoduje zmianę położenia łąkotki w stawie kolanowym.
5. Zmiana kształtu łąkotki w istotny sposób zmienia kongruencję stawu kolanowego i może być przyczyną wystąpienia względnego przesunięcia bocznego między kością piszczelową i udową.
6. Przesunięcie boczne zachodzące między kością piszczelową i udową jest czynnikiem wyższego rzędu, wpływającym na przemieszczenie łąkotki w stosunku do samej zmiany jej kształtu.

5. POZOSTAŁE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWO-BADAWCZE

Moje 20-letnie doświadczenie zawodowe znalazło odbicie w wielu pracach naukowych poświęconych następującej tematyce:

1. Etiologia i leczenie niestabilności kręgosłupa lędźwiowego w przebiegu zmian zwyrodnieniowych oraz skolioz idiopatycznych.
2. Zastosowanie związków naturalnych z grupy ksantonów, benzofenonów oraz flawonów jako substancji mogących znaleźć zastosowanie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.
3. Małoinwazyjna endoprotezoplastyka stawu biodrowego.
4. Leczenie zaburzeń zrostu po złamaniach trzonów kości przedramienia.

Ad.1

Od początku pracy zawodowej moje zainteresowania naukowe dotyczyły problematyki związanej z etiologią i leczeniem schorzeń kręgosłupa. Po roku pracy w Klinice Ortopedii Akademii Medycznej w Gdańsku na stanowisku asystenta odbyłem staż w Uniwersyteckim Szpitalu Ortopedyczno-Rehabilitacyjnym w Zakopanem, gdzie miałem możliwość zapoznania się z nowoczesnymi technikami leczenia operacyjnego skolioz i niestabilności kręgosłupa.

Choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa jest schorzeniem, którego częstość występowania rośnie wraz z wiekiem i dotyczy większości dorosłych osób¹⁹. Utrata stabilności kręgosłupa, w przebiegu tego schorzenia dotyczy tylko części chorych a jej

¹⁹ Van Tulder M., Koes B. Low back pain (chronic). Clin Evid. 2006;15:1634–1653.

przyczyny nie są jak dotąd w pełni wyjaśnione²⁰. W pierwszej publikacji opublikowanej w czasopiśmie Chirurgia Narządu Ruchu i Ortopedia Polska 2002;67(2):151-155, przedstawiono wyniki badania wpływu orientacji powierzchni stawowych, stawów międzykręgowych, w odcinku L4/L5, na powstanie kręgozmyku zwyrodnieniowego. Analizie poddano 31 chorych, u których oceniono w badaniu tomografii komputerowej nachylenie łuku kręgowego, orientacje powierzchni stawów międzykręgowych oraz ich morfologie. Badane parametry oceniono w grupie chorych z kręgozmykiem zwyrodnieniowym, na poziomie L4/L5 oraz u chorych z cechami zwyrodnieniowej stenozы kanału kręgowego w odcinku lędźwiowym bez cech kręgozmyku zwyrodnieniowego. Kąt nachylenia powierzchni stawowych i łuków kręgowych, w płaszczyźnie strzałkowej, był w obydwu grupach podobny. W grupie chorych z kręgozmykiem zwyrodnieniowym stwierdzono większą wartość kąta nachylenia wyrostków stawowych w płaszczyźnie czołowej. Brak zwiększenia wartości powyższego kąta, u chorych z zaawansowanymi zmianami zwyrodnieniowymi, bez cech niestabilności pozwala sądzić, że parametr ten może być przydatny w ocenie ryzyka powstania niestabilności kręgosłupa w przebiegu zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa lędźwiowego.

Dalsze badania zaowocowały pracą doktorską, pt.: „Zastosowanie odbarczenia z tylną stabilizacją i przednim międzytrzonowym usztywnieniem w operacyjnym leczeniu stenozы kanału kręgowego w przebiegu choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa lędźwiowego”, obronioną w 2003r

Odległe wyniki leczenia kręgozmyków zwyrodnieniowych metodą odbarczenia z tylną stabilizacją i przednim międzytrzonowym usztywnieniem przedstawiono w kolejnej pracy opublikowanej w czasopiśmie Chirurgia Narządu Ruchu i Ortopedia Polska 2004;69(3):173-177. Praca przedstawia wyniki leczenia w grupie 31 chorych operowanych w latach 1990-

²⁰ Lavelle W., Marawar S., Bell G. Degenerative Lumbar Instability. Seminars in Spine Surgery 2013;25:92-99.

1996 z rozpoznaniem kręgozmyku zwyrodnieniowego. U wszystkich ocenianych chorych przeprowadzono operację odbarczenia struktur nerwowych kanału kręgowego z tylną stabilizacją i przednim międzytrzonowym usztywnieniem, z zastosowaniem autogenego przeszczepu kości. Na podstawie analizy zdjęć rentgenowskich oraz oceny wyników klinicznych w skali Prolo potwierdzono przydatność zastosowanej metody w leczeniu kręgozmyku zwyrodnieniowego. Pomimo, że w żadnym przypadku nie zaobserwowano migracji przeszczepu, stwierdzono istotną zmianę jego geometrii, co uniemożliwiało trwałe odtworzenie wysokości przestrzeni międzytrzonowej i lordozy operowanego segmentu ruchowego.

W kolejnej pracy opublikowanej w *Annales Academiae Medicae Gedanensis* 2003;33:223-230, przedstawiono wyniki badań biomechanicznych mających na celu ocenę wpływu stabilizacji międzytrzonowej z użyciem czopów międzytrzonowych na stabilność kręgosłupa w odcinku L5/S. Uważaliśmy, że czopy międzytrzonowe mogą okazać się przydatne w odtworzeniu wysokości przestrzeni międzytrzonowej i stabilności operowanego segmentu ruchowego kręgosłupa. W wyniku badań doświadczalnych przeprowadzonych na preparatach pobranych ze świeżych zwłok stwierdzono, że same czopy międzytrzonowe nie przywracają stabilności kręgosłupa z uszkodzonym krążkiem międzykręgowym i więzadłami podłużnymi. W celu zapewnienia stabilności konieczne okazało się zastosowanie dodatkowej stabilizacji przeznasadowej kręgosłupa co potwierdzono w kolejnej pracy zatytułowanej „Badania doświadczalne stabilizacji kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego po zastosowaniu tylnej stabilizacji przeznasadowej i przednich klatek międzytrzonowych”, opublikowanej w *Chirurgii Narządów Ruchu i Ortopedii Polskiej* 2006;71(1):11-14.

Zastosowanie przedniego usztywnienia kręgosłupa z użyciem czopów międzytrzonowych, w leczeniu kręgozmyku zwyrodnieniowego, opisano w kolejnej pracy

opublikowanej w Chirurgii Narządów Ruchu i Ortopedii Polskiej 2006;71(3):173-175. W publikacji tej przedstawiono wyniki leczenia operacyjnego 28 chorych z rozpoznaniem kręgozmyku zwyrodnieniowego. U wszystkich chorych wykonano odbarczenie struktur nerwowych kanału kręgowego z tylną stabilizacją i przednim usztywnieniem międzytrzonowym, z zastosowaniem czopów międzytrzonowych. W badanej grupie oceniono wyniki kliniczne w skali Prolo i przeprowadzono analizę zdjęć rentgenowskich. U wszystkich leczonych chorych uzyskano spondylodezę i nie zaobserwowano powikłań związanych z migracją implantu. Dodatkowo stwierdzono, że zastosowana metoda umożliwia trwałe odtworzenie wysokości przestrzeni międzykręgowej i lordozy operowanego segmentu ruchowego. Nie wykazano jednak związku między wynikiem klinicznym a ocenianymi parametrami radiologicznymi.

W kolejnej pracy oceniono wyniki operacyjnego leczenia kręgozmyku cieśniowego metodą tylnej stabilizacji i przedniego usztywnienia międzytrzonowego z użyciem klatek międzytrzonowych, w 2-letnim okresie obserwacji. Praca została opublikowana w Chirurgii Narządów Ruchu i Ortopedii Polskiej 2006;71:15-20. Podobnie jak poprzednio, oceniono wyniki kliniczne, tym razem z zastosowaniem skali Oswestry i przeprowadzono analizę zdjęć rentgenowskich. Na podstawie wykonanych analiz stwierdzono, że zastosowanie dystrakcji kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego prowadziło do nastawienia ześlizgu i odbarczenia struktur nerwowych. Zastosowanie czopów międzytrzonowych pozwoliło na trwałe utrzymanie uzyskanej repozycji i przywrócenie prawidłowej wysokości otworu międzykręgowego, co wiązało się z dobrym wynikiem klinicznym.

W pracy poświęconej wynikom operacyjnego leczenia bocznego idiopatycznego skrzywienia kręgosłupa, która została publikowana w *Annales Academiae Medicae Gedanensis* 2007;37:103-110, oceniono wyniki operacyjnego leczenia bocznego skrzywienia

kręgosłupa zmodyfikowanym sposobem Harringtona. Kolejne badania poświęcone korekcji trójpłaszczyznowej deformacji kręgosłupa przerwałem z racji zmiany miejsca pracy i profilu oddziału ortopedii tworzonego w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku, którego tworzenie i kierownictwo powierzono mi w 2010 roku.

Ad.2

Moje zainteresowania reumatologią datują się od 2004 roku, kiedy to zacząłem pracować jako konsultant w zakresie ortopedii, w Wojewódzkim Zespole Reumatologicznym im. dr Jadwigi Titz-Kosko w Sopocie.

Pierwsza praca związana z powyższą problematyką ukazała się w *Folia Histochemica et Cytobiologica* 2009;47:1-6. W publikacji tej przedstawiono analizę ilościową subpopulacji limfocytów T, we krwi obwodowej i błonie maziowej chorych leczonych operacyjnie, z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i choroby zwyrodnieniowej stawu biodrowego. Grupę kontrolną stanowili chorzy leczeni operacyjnie z powodu złamania szyjki kości udowej. W wyniku analizy przeprowadzonej z zastosowaniem cytometrii przepływowej stwierdzono, że w krwi obwodowej pacjentów z rozpoznaniem RZS występują w dużej proporcji limfocyty CD3 i CD4. Dodatkowo potwierdzono, że u chorych z rozpoznaniem RZS są obecne w większym odsetku komórki pozbawione cząsteczki kostymulującej CD28. W błonie maziowej badanych pacjentów zwiększenie odsetka limfocytów CD4+28+ oraz CD8+28+ dotyczyło również pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego. Powyższe zmiany zaobserwowano głównie w błonie maziowej stawu biodrowego, w grupie wiekowej chorych po 75 roku życia, co może wskazywać na różnice w patomechanizmie schorzenia u osób w starszym wieku.

Nagromadzenie komórek układu odpornościowego w obrębie błony maziowej jest najbardziej charakterystycznym elementem morfologicznym w stawie zajęтым przez RZS. Komórki te wraz z synowiocytami odgrywają kluczową rolę w procesie niszczenia wszystkich elementów stawu²¹. Mimo wprowadzenia do terapii leków biologicznych nadal u 30% chorych nie udaje się osiągnąć zadowalającego wyniku leczenia co w konsekwencji powoduje, że średnio po 10 latach choroby 40% chorych na RZS przechodzi na rentę z powodu destrukcji stawów²². Kluczową rolę w procesie degradacji stawów odgrywiają synowioocyty niszczące chrząstkę stawową poprzez wzmożoną sekrecję metaloproteinaz i katepsyn. W normalnych warunkach synowioocyty są obecne w powierzchniowych warstwach błony maziowej, w 2-3 warstwach. W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów wykazują one cechy typowe dla niektórych komórek nowotworowych²³. Ich aktywacja, brak inhibicji kontaktowej, zmiana wrażliwości na czynniki proapoptotyczne i związane z tym wydłużone przeżycie, niezależne od działania cytokin prozapalnych, powodują, że ilość ich znacząco wzrasta. Ponieważ szereg z tych procesów jest zależna od działania czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, zwróciłem uwagę na możliwość wykorzystania w leczeniu RZS związków naturalnych, które nie wykazują działania toksycznego w stosunku do chondrocytów a jednocześnie wykazują działanie proapoptotyczne poprzez blokowanie translokacji wymienionego czynnika do jądra komórkowego. W powyższym zakresie badań podjąłem współpracę z Katedrą i Zakładem Farmakognozji, Katedrą Fizjopatologii oraz Zakładem Reumatologii Doświadczalnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

²¹ Shiozawa S., Tsumiyama K., Yoshida K., Hashiramoto A. Pathogenesis of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arch Immunol Ther Exp* 2011;59:89–95.

²² Kobelt G., Woronoff A.S., Richard B., Peeters P., Sany J. Disease status, costs and quality of life of patients with rheumatoid arthritis in France: the ECO-PR study. *Joint Bone Spine* 2008;75:408–15.

²³ Lafyatis R., Remmers E.F., Roberts A.B., Yocum D.E., Sporn M.B., Wilder R.L. Anchorage-independent growth of synoviocytes from arthritic and normal joints. Stimulation by exogenous platelet-derived growth factor and inhibition by transforming growth factor-beta and retinoids. *J Clin Invest* 1989;83:1267–76.

Liczne prace źródłowe wskazują na stosowanie w lecznictwie tradycyjnym ludów Południowej Afryki naparów sporządzonych z ziela endemicznych roślin z rodzaju *Cyclopia* – miodokrzewy afrykańskie (*C. subternata* Vogel, *C. genistoides* (L.) Vent i *C. intermedia* E. Mey) w zapobieganiu oraz w przebiegu schorzeń o charakterze reumatoidalnym. Ze wspomnianych miodokrzewów oraz biomas niniejszych roślin otrzymanych metodami biotechnologicznymi wyizolowano połączenia o charakterze ksantonów (mangiferyna oraz izomangiferyna), benzofenonów (3-C- β -glukozydy iriflofenonu i makluryny) oraz flawonoidów (hesperydyna, 7-O-glukozydy kalikozyny oraz pseudobaprtigeniny). Wybrane połączenia naturalne z wymienionych grup (glukozydy makluryny i iriflofenonu, mangiferyna, izomangiferyna oraz hesperydyna) przetestowano następnie w hodowli *in vitro* synowocytów, stymulowanych TNF α , pobranych ze stawu kolanowego, od pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono proapoptotyczne działanie wszystkich analizowanych metabolitów roślinnych, zależne bezpośrednio od typu testowanego związku oraz jego stężenia. Najsilniejszy efekt proapoptotyczny wykazano w przypadku izomangiferyny (75%) oraz 3-C- β -glukozydu iriflofenonu (71%). Drugi z badanych ksantonów, dominujący w miodokrzewach – mangiferyna oraz towarzyszący jej flawonoid – hesperydyna charakteryzowały się nieco słabszą, ale ciągle zadawalającą aktywnością proapoptotyczną względem synowocytów ludzkich (odpowiednio 67 i 65%). W tym miejscu należy zaznaczyć, że związki o charakterze benzofenonów zostały, w przedstawionym projekcie, badane po raz pierwszy ze względu na hipotetyczne działanie przeciwrheumatyczne, a w stosunku do ksantonów oraz flawonoidów powyższy typ aktywności testowano jedynie na modelach zwierzęcych mając na względzie przede wszystkim ich efekt przeciwzapalny.

W wyniku przeprowadzonych doświadczeń, na modelu *in vitro* z zastosowaniem synowocytów ludzkich, można sądzić, że testowane klasy związków naturalnych, a przede wszystkim ksantony oraz benzofenony oraz surowce roślinne je zawierające powinny być przedmiotem dalszych szczegółowych badań w zakresie potencjalnego zastosowania w zapobieganiu oraz leczeniu RZS. Wyniki prezentowanych badań opublikowano w *Fitoterapia* 2013;90:199-208.

Na podstawie obserwacji własnych omówionych w powyższej publikacji oraz danych literaturowych dotyczących aktywności biologicznej ksantonów, sformułowano hipotezę odnośnie potencjalnego zastosowania niniejszych metabolitów roślinnych w leczeniu RZS. Przedstawiono ją w *Medical Hypothesis* 2014;83:570-574, gdzie omówiono szczegółowo mechanizm komórkowego działania mangiferyny, oparty na przesłankach literaturowych i badaniach własnych, sugerujący o zasadności dalszego badania pochodnych ksantonów oraz benzofenonów w zakresie działania przeciwzapalnego w chorobach narządu ruchu.

Doświadczenia takie przeprowadzono dla rozszerzonej grupy ksantonów oraz benzofenonów, różniących się budową chemiczną, przede wszystkim ze względu na obecność w cząsteczce reszt cukrowych (jedna, dwie lub brak) oraz miejsce i charakter ich przyłączenia do aglikonu (*O- i C-glikozydy*). Podobnie jak w poprzednim eksperymencie testy dotyczące aktywności proapoptotycznej oraz antyproliferacyjnej wykonano na hodowli *in vitro* synowocytów (FLS), makrofagów oraz limfocytów T wyizolowanych z błony maziowej pacjentów, pobranej ze stawu zniszczonego w wyniku przebiegu RZS. W modelu doświadczalnym zastosowano, po raz pierwszy, warunki tlenowe (5 i 21% O₂) charakterystyczne dla procesów biologicznych w stawie kolanowym. Tym samym wspomniany model był jak najbardziej zbliżony do warunków *in vivo* i umożliwił formułowanie wniosków o charakterze ogólnym. Procent synowocytów, makrofagów oraz

limfocytów T ulegających apoptozie w wyniku 48h lub 7 dniowej inkubacji kultury z różnymi stężeniami ksantonów oraz benzofenonów określono metodą cytometryczną. Zakres późnej apoptozy badano przy zastosowaniu mikroskopii fluorescencyjnej. W wyniku przeprowadzonych badań wykazano, że badane związki wykazują działanie proapoptotyczne oraz antyproliferacyjne, które zależy bezpośrednio od stosowanej dawki i warunków tlenowych. Wspomniana aktywność zależna była ponadto od budowy roślinnych metabolitów (noratyriol – aglikon; mangiferyna – C-glikozyd oraz neomangiferyna – C,O-diglikozyd) co wskazuje na istotną rolę reszty cukrowej i jej położenia w cząsteczce na badany efekt biologiczny. Wyniki opisanych eksperymentów przedstawiono w publikacji pełnotekstowej opublikowanej w *International Immunopharmacology* 2017;49:148-154.

Ze względu na obiecujące wyniki dwóch opisanych powyżej projektów postanowiono kontynuować badania substancji naturalnych. W przyszłych eksperymentach zostaną uwzględnione połączenia naturalne o charakterze prostych fenoli, terpenów oraz butyloftalidów występujące w roślinach stosowanych zwyczajowo w leczeniu stanów zapalnych w przebiegu schorzeń o charakterze reumatoidalnym.

Ad.3

W 2012 roku, po odbyciu szkolenia w Department of Orthopaedics, Lasarettet Trelleborg, Skane, rozpoczęliśmy wykonywanie endoprotezoplastyki stawu biodrowego z wykorzystaniem tylnego dostępu małoinwazyjnego. W pierwszej pracy, związanej z powyższą tematyką, opublikowanej w *Chirurgii Narządów Ruchu i Ortopedii Polskiej* 2015; 80(5):177-180, przedstawiono wczesne wyniki endoprotezoplastyki stawu biodrowego

wykonanej u 40 chorych, w latach 2012-2013. U wszystkich zastosowano trzpień Fitmore Zimmer Inc, Warsaw oraz panewkę Trilogy Zimmer Inc, Warsaw. Funkcja stawu biodrowego została oceniona przy zastosowaniu skali Harrisa, natomiast do oceny pooperacyjnej kąta pochylenia panewki, kąta osadzenia trzpienia, środka obrotu panewki oraz przed oraz pooperacyjnego offsetu wykorzystano klasyczne zdjęcia rentgenowskie. W średnio 3 miesięcznym okresie obserwacji nie stwierdzono takich powikłań jak problemy z gojeniem rany, zwknięcia endoprotezy czy uszkodzenie nerwów. U większości operowanych pacjentów uzyskano bardzo dobre i dobre wyniki leczenia. Pooperacyjna ocena wg skali Harrisa wyniosła średnio 99,6 punktów (zakres 88-99 punktów). Analiza osadzenia trzpienia zastosowanej endoprotezy wykazała natomiast bardzo wysoki odsetek implantów osadzonych w pozycji szpotawej co potwierdziło wnioski autorów wcześniejszych prac, wskazujących na częstsze występowanie tego rodzaju powikłań przy stosowaniu protez z krótkim trzpieniem²⁴. We wczesnym okresie obserwacji nie zaobserwowano związku między osadzeniem trzpienia a wynikiem klinicznym. Bardzo mała liczba chorych z trzpieniem osadzonym w pozycji neutralnej skłoniła nas do ponownej oceny tej samej grupy chorych w odległym okresie obserwacji.

W kolejnej pracy, opublikowanej w *Chirurgii Narządów Ruchu i Ortopedii Polskiej* 2017;82(5):160-164, przedstawiono analizę wyników endoprotezoplastyki z użyciem trzpienia Fitmore Zimmer Inc, Warsaw w minimum 4 letnim okresie obserwacji. W wyniku przeprowadzonej analizy statystycznej nie stwierdzono korelacji między pierwotnym ustawieniem trzpienia a takimi parametrami jak wynik w skali Harrisa oraz migracją trzpienia endoprotezy. Wykazano, że implantacja trzpienia w pozycji szpotawej ($4,43^{\circ} \pm 2,8^{\circ}$) nie wpłynęła na wyniki kliniczne i migrację implantów. Po czterech latach nie zaobserwowano

²⁴ Castelli C.C., Rizzi L.: Short stems in total hip replacement: current status and future. *Hip Int.*2014;24(10): 25-28.

aseptycznego obluzowania protezy ani innych objawów niewydolności implantu. Wielkość migracji podobna do migracji standardowego prostego implantu, w porównaniu z tradycyjnymi trzpieniami oraz duży odsetek pacjentów, którzy nie zgłosili się do badania kontrolnego powoduje, że w przyszłości planujemy powtórzyć badanie na większym materiale pacjentów.

Ad.4

Zaburzenia zrostu trzonów kości przedramienia są najczęstszym powikłaniem złamań tych kości, które występuje w 2-10% przypadków²⁵. W latach 1976-2003 w Klinice Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu Akademii Medycznej w Gdańsku leczono operacyjnie 70 chorych z powodu stawów rzekomych trzonów kości przedramienia. Zastosowano u nich 9 metod leczenia takich jak: zmodyfikowana metoda Nicolla z użyciem autologicznego, wielokrotnie perforowanego przeszczepu korowo-gąbczastego, dekortykacje kostno-mięśniową wg. Judeta ze stabilizacją i allogennymi przeszczepami gąbczastymi, resekcja stawu rzekomego ze skróceniem obydwu kości przedramienia, resekcja stawu rzekomego ze skróceniem jednej z kości przedramienia, dekortykacja kostno-mięśniowa wg. Judeta, zespolenie płytką kostną pobraną z 1/3 przyśrodkowej kości piszczelowej, resekcja stawu rzekomego z osteotomią korekcyjną kości łokciowej, resekcja stawu rzekomego z użyciem przeszczepu zatopionego i unieruchomienie w podłużniku gipsowym oraz przeszczep unaczyniony z użyciem 1/3 środkowej strzałki. Po przeanalizowaniu wyników leczenia stwierdzono, że w oligotroficznych i awaskularnych stawach rzekomych trzonów kości przedramienia najskuteczniejszą metodą jest resekcja stawu rzekomego z wypełnieniem

²⁵ Marcheix P., Delclaux S., Ehlinger M., Scheibling B., Dalmay F., Hardy J., Lebarond M., Bonneville P. Pre- and postoperative complications of adult forearm fracture treated with plate fixation. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* 2016;102:781–784.

ubytku litym, wielokrotnie perforowanym przeszczepem korowo-gąbczastym, pobranym z talerza kości biodrowej i stabilne zespolenie kości. W stawach rzekomych hipertroficznym uzyskano dobre wyniki stosując dekortykacje wg. Judeta z dodaniem przeszczepów gąbczastych i stabilne zespolenie odłamów. Powyższe wyniki zostały opublikowane w czasopiśmie *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja* 2005;7(4):374-382.

W kolejnej pracy, opublikowanej w *Chirurgii Narządów Ruchu i Ortopedii Polskiej* 2005;70(1):45-47 przedstawiono wyniki leczenia operacyjnego 18 chorych, leczonych w latach 1996-2002, z rozpoznaniem oligotroficznym stawów rzekomych trzonów kości przedramienia. U wszystkich chorych wykonano resekcje sklerotycznych odłamów z uzupełnieniem ubytku litym perforowanym przeszczepem korowo-gąbczastym, pobranym z talerza kości biodrowej. U 15 chorych uzyskano zrost kości, średnio po 7 miesiącach od operacji. U trzech chorych konieczna była ponowna operacja, podczas której uzupełniono ubytek kości przeszczepem kości o większej długości, co umożliwiło uzyskanie zrostu odpowiednio po 3, 6 i 9 miesiącach. Jako, że podczas operacji rekonstrukcji ubytków kości, powstałych po resekcji stawów rzekomych kości przedramienia, stosowano dwa rodzaje przeszczepów kości tj. rozdrobnione przeszczepy autogeniczne oraz mrożone przeszczepy allogeniczne, analizie poddano wyniki leczenia w zależności od rodzaju stosowanych przeszczepów. Ocenie poddano 56 chorych operowanych w latach 1976-2005.

W pracy opublikowanej w czasopiśmie *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja* 2008;2(6):141-151, porównano odsetek i czas zrostu pomiędzy grupą chorych u których zastosowano przeszczepy autogeniczne i mrożone allogeniczne. Po przeprowadzeniu analiz i porównaniu wyników leczenia w obydwu grupach nie stwierdzono między nimi statystycznie istotnych różnic, co wskazuje na uzasadnione stosowanie mrożonych przeszczepów allogenicznym w sytuacjach, w których właściwości mechaniczne przeszczepu nie są istotne.

W ostatniej pracy związanej z tematyką zaburzeń zrostu kości przedramienia, opublikowanej w czasopiśmie *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja* 2009;2(8):127-137, przedstawiono przyczyny niepowodzeń leczenia tych złamań w materiale własnym. Analizie poddano 53 pacjentów, którzy byli leczeni operacyjnie z powodu złamania trzonów kości i u których doszło do powstania stawów rzekomych. W 13 przypadkach nie udało się określić żadnej przyczyny powstania zaburzeń zrostu kości. W pozostałej grupie badanych najczęściej spotykanym błędem technicznym, popełnionym podczas operacji, była niedokładna repozycja odłamów, umiejscowienie śruby zespalającej w szczelinie złamania lub w bezpośrednim jej sąsiedztwie, zastosowanie zbyt małej ilości śrub, złamanie płyty oraz zapalenie kości. Na tej podstawie przedstawiono wniosek wskazujący na istotną rolę czynników biomechanicznych związanych z wykonanym zespoleniem, które mogą doprowadzić do zaburzeń zrostu kości. Obecnie udało się znacząco poprawić wyniki leczenia operacyjnego złamań trzonów kości przedramienia. Coraz większy problem stanowią chorzy hospitalizowani z powodu urazów wielonarządowych, których pierwotnie nie można leczyć operacyjnie ze względu na ciężki stan ogólny i towarzyszące zakażenia. W toku dalszych badań planujemy ocenić wyniki leczenia złamań trzonów kości przedramienia w tej grupie chorych.

POZOSTAŁE INFORMACJE

Podsumowanie dorobku naukowego

Łączny dorobek naukowy obejmuje prace naukowe o łącznej wartości IF – 19,242, MNiSW/KBN: 312 pkt.

Dorobek naukowy po obronie rozprawy doktorskiej:

- Prace oryginalne: 23 publikacje
 - Artykuły poglądowe: 2 publikacje
 - Opis przypadku: 1 publikacja
 - Rozdziały w monografiach i podręcznikach: 1
 - Streszczenie konferencyjne ze zjazdów: 12
-
- Liczba cytowań wg. bazy Web of Science – 58 , wg. bazy Scopus – 70
 - Indeks Hirsha wg. bazy Web of Science – 4 , wg. bazy Scopus – 4

Udział czynny w kongresach i sympozjach naukowych

- XXXI Sympozjum Sekcji Chirurgii Ręki Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego, Jurata 16-17.05.1997
- XXXII Zjazd Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego, Łódź, 24-26.09.1998
- XIII Sympozjum Sekcji Spondyloortopedii Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego, Poznań, 28-29.09.2001
- XXXIII Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego, Kraków, 21-23.09.2000
- XXXIV Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego, Bydgoszcz, 18-21.09.2002
- XXXV Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego, Szczecin, czerwiec 2004
- VII Konferencja: Cytometria w Diagnostyce Lekarskiej, Poznań, 4 -5.06.2009 r.
- XII Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Estetycznej, Łódź, 17-19.09.2009
- XXI Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego "Farmacja polska na tle Unii Europejskiej", Gdańsk, 12-15.09.2010
- VIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Ręki, Gdańsk, 10-12.09.2015
- I Konferencja Naukowa Politechniki Gdańskiej i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego: Inżynieria w Medycynie. Gdańsk, 24.11.2017

Działalność dydaktyczna

Od momentu zatrudnienia w Akademii Medycznej w Gdańsku, w 1999 roku, prowadzę zajęcia dydaktyczne ze studentami Wydziału Lekarskiego. W latach 1999-2010 prowadziłem zajęcia w formie ćwiczeń i seminariów z zakresu ortopedii i traumatologii narządu ruchu, ze studentami V roku Wydziału Lekarskiego. W tym okresie byłem zaangażowany w prowadzenie kursów doskonalących dla lekarzy przygotowujących się do egzaminu specjalizacyjnego w zakresie ortopedii i traumatologii narządu ruchu organizowanych przez Klinikę Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu Akademii Medycznej w Gdańsku. Po objęciu funkcji kierownika Oddziału Ortopedii w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym, uzyskałem w 2012 roku akredytację Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, umożliwiającą prowadzenie specjalizacji w zakresie ortopedii i traumatologii narządu ruchu oraz prowadzenie staży kierunkowych w powyższym zakresie. Do chwili obecnej specjalizację w zakresie ortopedii i traumatologii narządu ruchu ukończyło 4 lekarzy a dwóch kolejnych jest w trakcie specjalizacji. W tym okresie rozpoczęliśmy także prowadzenie zajęć dla studentów Wydziału Nauk o Zdrowiu na kierunku fizjoterapia i pielęgniarstwo. W okresie od 2010 do chwili obecnej prowadzę szkolenia dla lekarzy i pielęgniarek pracujących na oddziale.

08.07.2013 roku została utworzona II Klinika Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Od samego początku funkcjonowania Kliniki byłem zaangażowany w organizację zajęć dla Studentów III i VI roku Wydziału Lekarskiego oraz Studentów Wydziału Nauk o Zdrowiu. Do chwili obecnej prowadzę ćwiczenia ze studentami polskojęzycznymi i anglojęzycznymi (ED) III i VI roku Wydziału Lekarskiego. Poza tym, od dwóch lat, prowadzę ćwiczenia dla studentów II roku Wydziału Nauk o

Zdrowiu kształcących się na kierunku Elektryoradiologia oraz wykłady dla studentów III roku Wydziału Nauk o Zdrowiu kształcących się na kierunku Ratownictwo Medyczne.

W 2017 roku brałem udział w organizacji cyklu zajęć popularyzujących wiedzę medyczną wśród uczniów Trójmiejskich Liceów Ogólnokształcących, które odbywają się w Klinice do chwili obecnej. Od momentu stworzenia Oddziału Ortopedii UCK opiekowałem się stażystami odbywającymi w Klinice staż podyplomowy.

Aktualnie jestem promotorem pomocniczym doktoratu lek. Dawida Jaskólskiego pt.: „Neuropatie nerwu międzykostnego tylnego - ocena wyników leczenia operacyjnego” oraz lek. Joanny Dzwonkowskiej pt.: Ocena skuteczności resekcji kości czworobocznej większej w leczeniu zmian zwyrodnieniowych nadgarstka

Działalność organizacyjna

- Udział w organizacji:
 - International Orthopaedic Symposium: Treatment of malignant bone tumor in children and adolescens. Jurata 7-8.11.1997
 - Polish-Italian Orthopaedic and Traumatology 4th Symposium. Gdańsk, 23-25.05.2002
- W 2011 roku – Udział w organizacji Poradni Ortopedycznej działającej w Wojewódzkim Zespole Reumatologicznym w Sopocie
- W latach 2010-2018 udział w organizacji a następnie kierownictwo Oddziału Ortopedii powołanego w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku

- Udział w organizacji pracy Centrum Urazowego Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego (lata 2010 – 2018)
- Nawiązanie współpracy i stworzenie wspólnego zespołu badawczego z naukowcami Wydziału Inżynierii Lądowej i Środowiska oraz Wydziału Mechanicznego Politechniki Gdańskiej. Organizacja *Laboratorium do badań biomechanicznych biomateriałów, kompozytów, implantów i materiałów trudnoskrawalnych* Decyzja Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego Nr 6572/IA/SP2016)
- Organizacja kursów specjalistycznych dla pielęgniarek oraz szkoleń dla lekarzy pracujących w Klinice Ortopedii w latach 2010-2018
- Aktywny udział w powołaniu i pracach *Zespołu do spraw przygotowania opracowania dotyczącego zawierania umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej i realizacji tych umów*(Zarządzenie Ministra Zdrowia Dz.Urz.MZ.2012.55) – 18.07.2012
- Aktywna działalność na rzecz Fundacji Hospicyjnej w 2017 roku
- Organizacja cyklu zajęć popularyzujących wiedzę medyczną dla uczniów liceów ogólnokształcących w 2017 roku

Udział w projektach badawczych

- G-25 – (KBN, 2009-2012 N302 041936) – Opracowanie metody biotechnologicznego otrzymywania wybranych pochodnych izoflawonów, flawanonów oraz ksantonów w kulturach *in vitro* roślin z rodzaju *Cyclopia*

Charakter udziału - współwykonawca w badaniach biologicznych ukierunkowanych na aktywność protekcyjną (chondrocyty ludzkie) oraz proapoptotyczną (synowioocyty pobrane od pacjentów z RZS) polifenoli oraz ksantonów, otrzymanych z kultur *in vitro* midokrzewów afrykańskich

- KNOW 2015 – projekt dotyczący zapoczątkowania nowego tematu badawczego – Badania aktywności biologicznej oraz zależności struktura-aktywność wybranych związków polifenolowych w modelach *in vitro* reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS)

Charakter udziału - współwykonawca w badaniach biologicznych ukierunkowanych na aktywność proapoptotyczną (synowioocyty pobrane od pacjentów z RZS) ksantonów pochodzenia naturalnego

- G-04-0159/09/11 – (NCN-Preludium-8-DEC-2014/15/N/NZ7/03027) – Badania biotechnologiczne nad akumulacją frakcji lotnej bogatej w aktywne związki terpenowe w kulturach *in vitro* *Rhododendron tomentosum* (*Ledum palustre*)

Charakter udziału - podwykonawca w badaniach biologicznych ukierunkowanych na aktywność proapoptotyczną (synowioocyty ludzkie pobrane od pacjentów z RZS) monotepenów, diterpenów oraz seskwiterpenów

Projekty wysłane do NCN, którym nie przyznano finansowania

- SONATA 2011 - NCN – Badania terapeutycznych właściwości wybranych związków polifenolowych izolowanych z roślinnych kultur tkankowych w modelach zapalenia stawów *in vitro*

Charakter udziału – współwykonawca

- SONATA 2013 – NCN – Badania mechanizmów aktywności biologicznej wybranych związków polifenolowych izolowanych z roślinnych kultur tkankowych w modelach zapalenia stawów *in vitro*

Charakter udziału – współwykonawca

- SYMFONIA 2014/12/W/ST6/00585 – Metody rzeczywistości rozszerzonej wspierające procedury rekonstrukcji artroskopowej

Charakter udziału – współwykonawca

Członkostwo w międzynarodowych i krajowych towarzystwach naukowych

- Polskie Towarzystwo Ortopedyczne i Traumatologiczne
- AO Trauma

Staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych

- Uniwersytecki Szpital Ortopedyczno - Rehabilitacyjny w Zakopanem, 3 miesięczny staż w latach 1999-2000
- Zakład Cytologii Wydziału Biologii Uniwersytetu Warszawskiego, wrzesień 2011
- Department of Orthopaedics, Lasarettet Trelleborg, Skane, Lund University, wrzesień 2012
- Department of Orthopaedics, Hospital de L Esperanca, Barcelona, kwiecień 2016
- Poliklinik für Orthopädie, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, luty 2017

Wykonany ekspertyzy

- Opracowanie dotyczące zawierania umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej i realizacji tych umów przez świadczeniodawców w wybranych zakresach – opracowanie dla Departamentu Ubezpieczenia Zdrowotnego w Ministerstwie Zdrowia, lipiec 2012
- Ekspertyzy medyczne z zakresu ortopedii na zamówienie Zakładu Ubezpieczeń Społecznych w latach 2012-2016

