

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT
CERCETĂRI PRIVIND FIZIOPATOLOGIA ȘI TRATAMENTUL ISCHEMIEI
CRITICE A MEMBRELOR INFERIOARE
CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC **DOCTORAND**
Prof.Dr.Andercou Aurel **Budiu Octavian Ioan**

2009

CUPRINS

INTRODUCERE	2
PARTEA GENERALĂ	2
Capitolul 1 Fiziopatologia ischemiei critice	2
1.1 Definierea termenului de ischemie critică	2
1.2 Fiziopatologia macrocirculației și microcirculației în ischemia critică	2
1.3 Implicațiile modificărilor hemodinamice în ateroscleroză	2
1.4 Implicațiile modificărilor hemodinamice în declanșarea hiperplaziei miointimale.	2
Capitolul 2 Tratamentul ischemiei critice	3
2.1 Abordarea terapeutică a pacientului cu ischemie critică.	3
2.2 Strategia terapeutică.	3
2.3 Farmacoterapia.	3
2.4 Tratamentul chirurgical convențional.	3
2.5 Tratamentul endovascular.	3
2.6 Tratamentul combinat chirurgical și endovascular.	3
2.7 Opțiunea terapeutică de revascularizare.	3
2.8 Amputația.	3
2.9 Alte modalități de tratament.	3
2.10 Supravegherea după revascularizare.	3
2.11 Managementul evoluției nefavorabile a revascularizărilor.	3
2.12 Evaluarea rezultatelor în boala arterială periferică.	3
2.13 Raportarea rezultatelor postrevascularizare.	3
PARTEA SPECIALĂ	3
Capitolul 3 Cercetări clinice asupra ischemiei critice	3
3.1 Introducere	3
3.2 Obiectivele studiului	3
3.3 Material și metodă	3
3.4 Rezultate	4
3.5 Discuții	4
3.6 Concluzii	4
Capitolul 4 Cercetări prospective clinico-biologice privind implicarea stresului oxidativ în ischemia critică	5
4.1 Introducere	5
4.2 Obiectivele studiului	5
4.3 Material și metodă	5
4.4 Rezultate	5
4.5 Discuții	6
4.6 Concluzii	6
Capitolul 5 Simularea numerică a curgerii printr-un bypass infrainghinal	6
5.1 Introducere	6
5.2 Obiectivele studiului	6
5.3 Material și metodă	7
5.4 Rezultate	7
5.5 Discuții	7
5.6 Concluzii	7
Capitolul 6 Concluzii finale	8
BIBLIOGRAFIE	8

Cuvinte cheie: ischemie critică, stres oxidativ, tensiune tangențială, fiziopatologia ischemiei critice, tratamentul ischemiei critice

Teza de doctorat conține **228** de pagini, **393** cote bibliografice, 3 lucrări științifice referate, având temă din tematica tezei, **2** dintre articolele referate în care am fost prim autor, fiind publicate în Romanian Journal of Angiology and Vascular Surgery, 2005, Vol.7, Nr.3-4, 2005, 113-116 și 117-119, al treilea articol referat în teză, unde am fost coautor fiind publicat revista "Acta Technica Napocensis" Series: Applied Mathematics and Mechanics 2007, nr.50 vol.I, 61-70.

Teza de doctorat este compusă din capitole standard: cuprins, introducere, partea generală (stadiul actual al cunoașterii), partea specială (contribuții personale), concluzii și bibliografie și **are anexate 2 lucrări științifice originale** din tema cercetării.

INTRODUCEREA abordează situația arteriopatiei cronice obliterante în lume, prognosticul și rata amputațiilor precum și calitatea vieții acestor pacienți. Se menționează cele 2 consensuri Europene precum și Consensul Transatlantic ca și pietre de temelie în practica unitară a chirurgiei vasculare periferice. În continuare se descrie interesul marilor centre de cercetare din Europa și SUA pentru teoria hemodinamică ce implică forțele fizice determinate de curgerea sangvină ca eveniment central în declanșarea atât a aterosclerozei cât și a hiperplaziei miointimale.

PARTEA GENERALĂ cuprinde 2 capitole (**Capitolul 1 Fiziopatologia ischemiei critice**; și **Capitolul 2 Tratamentul ischemiei critice**)

Capitolul 1 Fiziopatologia ischemiei critice are **4 subcapitolele:**

1.1 Definierea termenului de ischemie critică,

TASC (TransAtlantic Intersocieties Consensus) recomandă folosirea clasificării Fontaine pentru practica clinică zilnică.

Termenul de ischemie critică este definit conform recomandării 74 a Consensului Transatlantic.

1.2 Fiziopatologia macrocirculației și microcirculației în ischemia critică,

Ischemia critică apare când stenozele sau ocluziile arteriale afectează fluxul sangvin în asemenea grad încât, în ciuda mecanismelor compensatoare, cererile nutritive ale macrocirculației periferice nu mai pot fi asigurate. Tegumentul este țesutul patologic țintă în majoritatea cazurilor cu ischemie critică. Durerea de repaus și modificările trofice asociate ischemiei critice sunt atribuite predominant unei diminuări drastice a microcirculației cutanate. În capilare are loc o distribuție defectuoasă a fluxului sangvin de la vasele nutritive la cele subdermice.

1.3 Implicațiile modificărilor hemodinamice în ateroscleroză

În ultimii ani s-a dezvoltat o ipoteză hemodinamică a aterosclerozei, ce are ca eveniment central forțele exercitate de curgerea sângelui asupra celulelor endoteliale. Analiza detaliată a mecanicii fluidelor în regiunile susceptibile de ateroscleroză arată o puternică corelație între disfuncția celulară endotelială și zonele cu tensiune tangențială medie scăzută, cu fluxuri oscilante și recirculări ale fluxului (vârtejuri). Zonele susceptibile de ateroscleroză sunt caracterizate de regiuni de separare de flux, recirculare, reatașare și variații semnificative ale gradientelor temporale și spațiale ale tensiunii tangențiale

1.4 Implicațiile modificărilor hemodinamice în declanșarea hiperplaziei miointimale. La nivelul anastomozelor, în special a celor T-L, HMI apare aproape sistematic și este una din principalele cauze care produc stenoze.

Un rol determinant în HMI îl au factorii hemodinamici la nivelul anastomozei. Sottiurai a descris zonele predilecte de producere a HMI la nivelul anastomozelor de tip T-L, denumindu-le prin asemănare cu structura piciorului uman, călcâi pentru unghiul proximal ascuțit al anastomozei terminale, vârf pentru unghiul deschis și talpă pentru patul anastomozei.

Capitolul 2 Tratamentul ischemiei critice abordează în mod holistic tratamentul ischemiei critice având 13 subcapitole:

- 2.1 Abordarea terapeutică a pacientului cu ischemie critică, descrie abordarea complexă a acestui tip de pacient.
- 2.2 Strategia terapeutică. Tratează decizia asupra posibilității optime de revascularizare
- 2.3 Farmacoterapia. Trece în revistă tratamentul adjuvant farmacoterapic
- 2.4 Tratamentul chirurgical convențional. Descrie tipurile de bypass și indicațiile acestora.
- 2.5 Tratamentul endovascular. Face o trecere în revistă a posibilităților de tratament endovascular.
- 2.6 Tratamentul combinat chirurgical și endovascular. Descrie abordarea modernă combinată a celor 2 tipuri de tratament
- 2.7 Opțiunea terapeutică de revascularizare. Tratează opțiunile de tratament în funcție de tipul leziunii
- 2.8 Amputația. Tratează amputația primară și secundară, alegerea nivelului amputației și factorii de risc ai amputației
- 2.9 Alte modalități de tratament. Tratează celelalte mijloace terapeutice inclusiv salvarea membrului prin transferuri libere tisulare.
- 2.10 Supravegherea după revascularizare. Descrie frecvența și modalitățile de supraveghere a bypass-urilor
- 2.11 Managementul evoluției nefavorabile a revascularizărilor. Pune accent pe importanța depistării bypass-urilor “în curs de eșec”
- 2.12 Evaluarea rezultatelor în boala arterială periferică. Descrie metodologia de evaluare a rezultatelor
- 2.13 Raportarea rezultatelor postrevascularizare. Cuprinde criteriile standard definite de către TASC pentru raportarea rezultatelor

PARTEA SPECIALĂ, cuprinde 3 studii. **Capitolul 3 Cercetări clinice asupra ischemiei critice**, **Capitolul 4 Cercetări prospective clinico-biologice privind implicarea stresului oxidativ în ischemia critică**, **Capitolul 5 Simularea numerică a curgerii printr-un bypass infrainghinal** și un capitol integrativ **Capitolul 6 Concluzii finale**.

Studiul 1 Cercetări clinice asupra ischemiei critice a fost realizat în Clinica Chirurgicală a II a, **studiul 2 Cercetări prospective clinico-biologice privind implicarea stresului oxidativ în ischemia critică** a fost realizat la Laboratorul de explorare a stresului oxidativ al Catedrei de fiziologie a UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, iar **studiul al 3 lea Simularea numerică a curgerii printr-un bypass infrainghinal** a fost realizat la Universitatea Tehnică Cluj-Napoca.

Capitolul 3. Cercetări clinice asupra ischemiei critice prezintă un studiu retrospectiv, observațional analizând un număr de 114 pacienți cu ischemie critică operați în perioada 2003-2005 în Clinica Chirurgie II a UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca. Domeniul de cercetare a fost evaluarea unor abordări terapeutice și punerea în evidență a unor factori de risc

Subcapitolul 3.1 Introducere definește pe scurt cadrul de desfășurare a studiului și motivele ce au stat la baza abordării acestei teme.

Subcapitolul 3.2 Obiectivele studiului descrie tipul studiului și obiectivele acestuia. S-a urmărit cuantificarea relației între amputațiile per primam și prezența Diabetului Zaharat și între amputațiile per primam și numărul de artere permeabile distale. Al doilea obiectiv al studiului a fost urmărirea relației între prezența aterosclerozei coronariene și a mortalității perioperatorii la pacienții cu ischemie critică. Al treilea obiectiv al studiului a fost urmărirea relației între amputații și operațiile de inflow și outflow.

Subcapitolul 3.3 Material și Metodă: descrie populația țintă, definește eșantionul, definește variabilele studiate, identifică posibili factori de eroare, definește mijloacele de

diagnostic și criteriile de normalitate, definește planul de analiză statistică a datelor și descrie software-ul utilizat. S-a folosit programul Excel, iar pentru descrierea indicatorilor de statistică descriptivă programul Medcalc.

Subcapitolul 3.4 Rezultate. Am prezentat rezultatele într-o manieră ordonată cuprinzând 6 figuri și 23 de tabele. Sunt descrise procentajul pe decade de vârstă, repartiția pacienților pe sexe și pe grade de severitate. În ceea ce privește gradul de severitate am subîmpărțit stadiul 4 Leriche-Fontaine în două grade distincte de severitate (cu ulcer respectiv cu gangrenă) făcând distincție între țesuturi ce au un oarecare potențial de recuperare și țesuturi iremediabil pierdute. Am evaluat corelațiile între: prezența DZ și necesitatea efectuării amputațiilor per primam, prezența aterosclerozei coronariene și apariția decesului perioperator, tipul de revascularizare și amputațiile majore per secundam, numărul de amputații majore și numărul de artere permeabile gambiere. Acestea au fost făcute folosind **Testul Hi²**

Am calculat **coeficienții de corelație Spearman** pentru evaluarea relației dintre următoarele variabile: corelarea prezenței sau absenței diabetului zaharat cu numărul de artere distale permeabile, corelarea stadiului Leriche-Fontaine cu necesarul de amputații efectuate per secundam, corelarea stadiului Leriche-Fontaine cu numărul de artere distale permeabile.

În finalul subcapitolului am descris lotul de pacienți luați în studiu având ca și criterii numărul și procentajele de amputații primare și secundare, permeabilitățile inițiale în funcție de tipul de revascularizare (inflow sau outflow), mortalitatea procedurală și procentajul de pacienți ce au părăsit spitalul în viață și fără amputație majoră.

Subcapitolul 3.5 Discuții este structurat în 9 subpuncte analizând semnificația și relevanța rezultatelor. Analiza relevanței și semnificației rezultatelor este urmată de comparații cu literatura de specialitate internațională. Analiza acestui subcapitol arată că obiectivele studiului au fost atinse.

Subcapitolul 3.6 Concluzii are un număr de 8 concluzii ce derivă din rezultatele obținute și din analiza acestora:

1. Studiul demonstrează o conexiune cu înaltă semnificație statistică între prezența diabetului la pacienții cu ischemie critică și amputațiile per primam, pacientul diabetic fiind mai expus acestui risc față de cel ned diabetic.
2. Există o corelație cu semnificație statistică acceptabilă între prezența diabetului zaharat și permeabilitatea arterelor gambiere la pacienții cu ischemie critică.
3. S-a evidențiat o corelație semnificativă statistic între decesul în perioada postoperatorie imediată a pacienților cu ischemie critică și prezența aterosclerozei coronariene diagnosticată preoperator, arătând că majoritatea deceselor au survenit la pacienți cu acuze coronariene în antecedente.
4. Studiul nu a putut stabili decât o slabă corelație între gradele de severitate a ischemiei din cadrul clasificării Leriche-Fontaine și amputațiile per secundam.
5. Cercetarea arată că scăderea numărului de artere permeabile la nivel gambier se însoțește de o avansare în sensul severității ischemiei pe scara Leriche-Fontaine
6. Nu s-a putut demonstra existența unei relații cu semnificație statistică între operațiile de inflow, outflow și amputațiile per secundam la pacienții cu ischemie critică.
7. Nu s-a putut evidenția existența unei relații semnificative statistic între numărul arterelor permeabile până la nivelul treimii inferioare a gambei și amputațiile de gambă (per primam+per secundam), mai probabil datorită lipsei de evaluare a permeabilității arcului pedal
8. Pacienții cu ischemie critică fără artere permeabile la nivelul gambei sunt supuși unui risc crescut de amputație de coapsă, comparativ cu cei ce prezintă permeabilitatea a una, două sau trei artere gambiere permeabile.

Capitolul 4 Cercetări prospective clinico-biologice privind implicarea stresului oxidativ în ischemia critică este un studiu prospectiv, experimental, analitic. Acesta analizează stresul oxidativ la pacienții cu ischemie critică.

Titlul studiului este corect ales și reflectă conținutul acestuia.

Subcapitolul 4.1 Introducere definește stresul oxidativ, radicalii liberi și proprietățile acestora și abordează succint sursele de radicali liberi de oxigen în organism. Am arătat motivația abordării unui astfel de studiu respectiv penuria de lucrări ce abordează stresul oxidativ la pacienții cu ischemie critică ce vor fi supuși unei operații de revascularizare.

Subcapitolul 4.2 Obiectivele studiului

În acest capitol au fost expuse obiectivele studiului.

Primul obiectiv a fost testarea relației între balanța oxidativo/reducătoare din organism și ischemia critică.

Al doilea obiectiv a fost evaluarea modului în care operația de bypass modifică această balanță.

Tipul studiului a fost prospectiv, analitic și experimental.

Subcapitolul 4.3 Material și Metodă este structurat în următoarele subpuncte: descrierea populația țintă, definirea eșantionul, definirea modul de culegere a datelor, definirea variabilele, identificarea posibili factori de eroare, definirea mijloacele de diagnostic, descrierea metodele de măsurare definirea planul de analiză statistică a datelor, descrierea variabilele, descrierea programul software folosit.

Studiul a fost efectuat pe un număr de 19 pacienți operați în Clinica Chirurgicală a II-a și un lot martor format din 10 subiecți. Determinările au fost efectuate în Laboratorul de explorare a stresului oxidativ din cadrul Catedrei de Fiziologie a UMF „Iuliu Hațieganu”, prin metoda Satoh pentru peroxizii lipidici, folosind un spectrofotometru UV-VIS Jasco V-530, și prin metoda Ravin pentru determinarea ceruloplasminei. Recoltarea probelor s-a făcut a jeun preoperator și la 3 zile postoperator. Variabilele studiate au fost sexul, vârsta, stadiul Leriche-Fontaine, valorile peroxizilor lipidici și valorile ceruloplasminei.

În planul de analiză statistică s-a specificat ca prim pas verificarea normalității distribuției pentru a putea aplica teste parametrice. S-a prevăzut situația în care distribuția nu s-ar supune curbei Gauss să se aplice logaritmul sau teste non-parametrice. Am folosit pentru compararea mediilor nivelelor de peroxizi lipidici dozate la cele 2 grupuri (pacienți și martori) **testul T pentru eșantioane independente**. Compararea nivelelor de peroxizi lipidici dozate preoperator cu cele dozate postoperator la 3 zile s-a făcut cu ajutorul **testului T pentru eșantioane perechi**. Pentru a compara valorile peroxizilor lipidici postoperator cu valorile lotului martor am folosit **testul T pentru eșantioane independente**. Dinamica ceruloplasminei a fost evaluată prin compararea valorilor preoperatorii cu cele postoperatorii în grupul pacienților, folosind **testului T pentru eșantioane perechi**.

Subpunctul 4.3.9 descrierea variabilelor, cuprinde repartiția pacienților pe grupe de vârstă, indicatorii de statistică descriptivă a vârstei, repartiția pe sexe, indicatorii de statistică descriptivă ai stadiului de boală, nivelele peroxizilor lipidici și ai ceruloplasminei preoperator și postoperator în grupul pacienților, precum și nivelele peroxizilor lipidici în grupul martor. De asemenea acest subpunct conține și indicatorii de statistică descriptivă a nivelelor peroxizilor lipidici preoperator, postoperator și ai lotului martor, precum și statistica descriptivă a nivelelor ceruloplasminei în lotul de pacienți. Toate acestea sunt prezentate ordonat în 3 figuri și 9 tabele.

Subcapitolul 4.4 Rezultate cuprinde aplicarea testelor statistice descrise mai sus.

La compararea nivelelor peroxizilor lipidici preoperator cu nivelele lotului martor am constatat diferențe semnificative între mediile celor 2 eșantioane.

Compararea mediilor nivelelor postoperatorii ale peroxizilor lipidici cu nivelele lotului martor au scos în evidență de asemenea diferențe semnificative

Compararea nivelelor peroxizilor lipidici preoperator cu cele postoperatorii au scos în evidență diferențe semnificative.

Nu am găsit diferențe semnificative între nivelele preoperatorii și cele postoperatorii ale ceruloplasminei.

Subcapitolul 4.5 Discuții cuprinde analiza rezultatelor obținute și relevanța acestora. În acest subcapitol am comparat rezultatele mele cu alte studii cu dimensiuni apropiate publicate în literatura de specialitate (Makin și colaboratorii), și am adus în discuție utilitatea preparatelor antioxidante la pacienții cu ischemie critică. Am menționat și penuria de studii ce abordează stresul oxidativ la pacienții cu ischemie critică subliniind originalitatea studiului. Analiza acestui capitol relevă faptul că obiectivele studiului au fost atinse.

Subcapitolul 4.6 Concluzii cuprinde 6 concluzii ce derivă din rezultatele și discuțiile studiului:

- Studiul demonstrează nivelele crescute ale peroxizilor lipidici și implicit a stresului oxidativ la pacienții cu ischemie critică, cu sau fără boli asociate diagnosticate.
- Valorile crescute ale peroxizilor lipidici preoperator față de lotul martor arată implicarea stresului oxidativ ca marker al suferinței celulare în ischemia critică.
- Valorile crescute postoperator față de valoarea martorilor arată implicarea stresului oxidativ și suferința celulară existentă în perioada postoperatorie.
- Deși operația de bypass salvează pacientul de la amputație, nu reușește să echilibreze balanța prooxidanți-antiooxidanți.
- Se deschide discuția asupra utilității administrării preparatelor antioxidante profilactic preoperator, cunoscându-se faptul că speciile reactive ale oxigenului reprezintă instrumentul principal ce intervine în leziunea celulară.
- Cercetarea abordează un subiect puțin studiat la acest grup de pacienți (bolnavi în stadiul de ischemie critică supuși unei intervenții de revascularizare).

Capitolul 5 Simularea numerică a curgerii printr-un bypass infrainghinal, se întinde pe 70 de pagini și reprezintă un studiu multidisciplinar. Acesta a implicat un efort de colaborare între specialiști din domenii diferite. Am menționat rolul fiecărui specialist în echipa multidisciplinară formată. Studiul a abordat hemodinamica vasculară și relațiile acesteia cu ateroscleroza și cu hiperplazia miointimală. Instrumentele prin care am abordat acest domeniu de cercetare au fost simulările numerice.

Studiul a fost realizat la Universitatea Tehnică Cluj-Napoca la Facultatea de Inginerie Electrică, pe un calculator Pentium4, 1GB RAM, HDD 40 GB folosind un algoritm implementat în software-ul licențiat Fastflo 3.0 NAG-CSIRO Australia.

Studiul cuprinde 6 subcapitole: subcapitolul **5.1 Introducere**, subcapitolul **5.2 Obiectivele studiului**, subcapitolul **5.3 Material și Metodă**, subcapitolul **5.4 Rezultate**, subcapitolul **5.5 Discuții** și subcapitolul **5.6 Concluzii**.

Subcapitolul 5.1 Introducere se întinde pe parcursul a 5 pagini și cuprinde noțiuni de bază ale simulării numerice, abordarea standard a simulării numerice și descrierea mărimilor ce intervin pe parcursul studiului. Din cele 4 metode numerice uzitate în mod curent, studiul folosește metoda elementelor finite. Am intercalat explicația sau definiția mărimilor imediat după apariția acestora în text.

Subcapitolul 5.2 Obiectivele studiului. Studiul „**Simularea numerică a curgerii printr-un bypass infrainghinal**” cuprinde un subset de 4 studii hemodinamice. Împărțirea în aceste subseturi a fost de bun augur datorită prelucrării unui volumului mare de date și în același timp s-a conferit o specificitate fiecărui studiu în parte. Obiectivele au fost descrise inițial la nivel general, apoi fiecărui studiu în parte i s-au descris obiectivele specifice.

Subcapitolul 5.3 Material și Metodă Se întinde pe 17 pagini în corelație cu gradul înalt de complexitate a studiului. Este structurat cuprinzând subpunctele **5.3.1 Geometria domeniului de analiză**, **5.3.2 Modelul matematic** **5.3.3 Modelul numeric** și **5.3.4 Modalitatea de postprocesare a datelor**.

Subpunctul **5.3.1 Geometria domeniului de analiză**, descrie o geometrie bidimensională ce simulează o porțiune de arteră femurală de diametru 6 mm ce are o stenoză simetrică de grad S. La 2 cm în amonte de stenoză se află anastomoza proximală a bypass-ului, iar la 2 cm în aval se află anastomoza distală. Motivația alegerii unui model scurt a fost resursele limitate de calcul disponibile la momentul efectuării studiului. Am prezentat geometria domeniului de analiză printr-o imagine relevantă.

Subpunctul **5.3.2 Modelul matematic** abordează ecuațiile care guvernează curgerea și condițiile la limită. Am aproximat lichidul cu un fluid newtonian incompresibil cu densitatea de 1100 kg/m^3 și viscozitate dinamică de $0,004 \text{ N/m}^2 \cdot \text{s}$. De asemenea am explicat noțiunile de dinamică a fluidelor ce sunt necesare pentru înțelegerea problemei. Au fost scrise ecuația de continuitate (5.2) și ecuațiile Navier-Stokes (5.3) precum și condițiile limită (condițiile inițiale și condițiile pe frontieră).

Subpunctul **5.3.3 Modelul numeric** a descris împărțirea domeniului de analiză în elemente finite. Ciclul cardiac a fost împărțit în 80 de pași, pasul fiind de 0,01 secunde.

Subpunctul **5.3.4 Modalitatea de postprocesare a datelor** începe cu o scurtă descriere a liniilor de curent, a curgerii laminare, a vârtejurilor și a turbulențelor, apoi o descriere a variabilelor ce vor fi studiate respectiv **tensiunea tangențială**, **viteza de variație în timp a tensiunii tangențiale** și **a gradientului tensiunii tangențiale (viteza de variație în spațiu a tensiunii tangențiale)**. Studiul hemodinamic 2 „Influența unghiului anastomozei”, studiul hemodinamic 3 „Influența gradului de stenoză”, și studiul hemodinamic 4 „Influența modulului de elasticitate”, aparținând subsetului descris mai sus au avut în plus și o altă abordare specifică, ce a luat în considerare timpul de expunere a zonelor vulnerabile ale anastomozei distale la acțiunea vârtejurilor.

Subcapitolul 5.4 Rezultate se întinde pe parcursul a 29 de pagini (155 - 183) cuprinzând un număr de 27 de figuri (fig.20 - 46) și 2 tabele. Acestea sunt prezentate într-o manieră ordonată și reprezintă atât variabilele studiate cât și imagini relevante a distribuției liniilor de câmp și a vitezelor în diferite momente a ciclului cardiac pentru cele 3 unghiuri diferite ale anastomozelor. Timpul total de expunere a zonelor vulnerabile a anastomozelor la acțiunea vârtejurilor este prezentată în cele 2 tabele ale acestei secțiuni (tabelele 36 și 37).

Subcapitolul 5.5 Discuții analizează figurile, explică rezultatele și face trimiteri la literatura internațională de specialitate. Discuțiile se întind pe parcursul a 12 pagini și sunt structurate pe cele 4 studii hemodinamice și pe cele 2 abordări ale problemei. Am analizat aici limitele studiului. Subpunctul **5.5.5 Discuții privind simularea numerică a curgerii printr-un bypass infrainghinal** care este un capitol de discuții integrativ pentru studiile de hemodinamică, am comparat rezultatele noastre cu cele publicate în literatura de specialitate internațională. Originalitatea cercetării a constat în tema abordată, în metodologia specifică de postprocesare și în flexibilitatea modelului geometric atât ca și dimensiuni cât și ca modificare a elasticității peretelui.

Subcapitolul 5.6 Concluzii se referă la concluziile studiilor de hemodinamică. Concluziile sunt ordonate în grupuri ce corespund seturilor de simulări efectuate. **Subpunctul 5.6.5 Concluzii generale privind simularea numerică a curgerii printr-un bypass infrainghinal** are rolul de a rezuma într-o formă concisă și ușor accesibilă concluziile studiilor de hemodinamică.

Studiile confirmă predispunerea zonelor din dreptul anastomozelor la hiperplazie miointimală

Variația în timp și spațiu a tensiunii tangențiale (cei mai importanți factori favorizanți ai hiperplaziei miointimale), s-a dovedit a crește odată cu creșterea unghiului de incidență al anastomozei și cu gradul de stenozare al arterei native

În studiile prezentate s-a descris o aplicație software și o metodologie de caracterizare a condițiilor hemodinamice de apariție a hiperplaziei miointimale în bypassurile infrainghinale.

După cum s-a arătat în lucrare, cercetarea a abordat și studiul comportamentului fluidului la diferite unghiuri de incidență ale anastomozelor și diferitelor grade de stenoză ale arterei native precum și a unor modalități de reducere a condițiilor propice apariției HMI prin utilizarea unor petece (angioplastii) din materiale mai elastice.

Deși studiile efectuate au limite impuse de modelul bidimensional, oferă un model flexibil ce permite modificarea elasticității, unghiurilor bypass și lungimii diferitelor porțiuni ale bypass-ului, și o metodologie ce va putea fi adaptată la modele tridimensionale, odată ce aceste software-uri devin disponibile financiar (ex. CFX, Fluent, etc.).

De asemenea consider că metodologia specifică studiilor 2 și 3 și anume studierea hiperplaziei intimale prin prisma duratei de expunere a celor 3 zone vulnerabile la acțiunea vârtejurilor (liniile de curent închise) constituie un element de originalitate negăsiind-o în literatura studiată.

Deoarece modificarea unghiului de intrare a bypassului și diferitele procedee angioplastice practicate la nivelul anastomozelor fac parte din arsenalul chirurgului vascular, odată cu trecerea la modelul tridimensional se vor crea premisele unei apropieri între chirurgia vasculară virtuală și cea reală, având ca obiectiv o individualizare și mai profundă a tratamentului chirurgical vascular.

Cercetarea oferă o perspectivă hemodinamică asupra bypass-ului și aduce în atenția chirurgului vascular importanța curgerii și geometriei anastomozelor cu impact asupra permeabilității primare a grefonului.

În cadrul echipelor multidisciplinare rolul chirurgului este de a coordona echipa și a filtra rezultatele prin prisma fezabilității lor.

Capitolul 6 Concluzii Finale are un rol integrativ pentru concluziile acestei teze.

Referințele în număr de 393 au cuprins studii publicate în reviste de specialitate, monografiile de referință în domeniu, inclusiv lucrările științifice ale autorului din tema cercetării.

CURRICULUM VITAE

NUME, PRENUME: BUDIU OCTAVIAN-IOAN
NUMELE TATALUI: BUDIU IOAN
NUMELE MAMEI: BUDIU VIORICA
ADRESA: Str. Gr.Alexandrescu nr.23, bl. E10, ap.12, Cluj-Napoca. .
DATA NASTERII: 18.02.1968 (41 ani).
STAREA CIVILA Căsătorit.
STAGIUL MILITAR: Satisfacut (1986-1988).

ACTIVITATE PROFESIONALĂ:

2007-prezent-medic specialist chirurgie generală
Ian 2001-mar 2007 medic rezident chirurgie generală
Oct 2000- oct 2004 doctorand UMF Iuliu Hațieganu
Ian.1999- Ian.2000: Stagiatura
1996-1998:Voluntar Clinica Chirurgie II
1994-1996:Voluntar Clinica Chirurgie III

STUDII:

2001-2007 rezidențiat chirurgie generală (medic specialist chirurgie generală)
4 ian.1999 - feb.2000: Stagiatura.
1992-1998: U.M.F. Cluj-Napoca (licențiat in medicina generala).
1990-1992: Sc. Postliceala de Laborator Clinic (asistent laborator clinic).
1988-1990: Sc.de antrenori in cadrul IEFBS Bucuresti (sectia natatie).
1982-1986: Liceul matem.fiz. "Emil Racovita" Cluj-Napoca.

ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ:

1. Lucrări publicate in extensor ca **prim autor**:

- **Budiu O**,Rafiroiu D,Giurcea C,Olinic D, Andercou O,Popa C,Cebotaru T.The influence of the angle of anastomosis on the hemodynamics of an infrainguinal bypass.RJAVS 2005;7(3-4)113-116
- **Budiu O**,Rafiroiu D,Giurcea C,Olinic D, Andercou O, Cebotaru T, Popa C.The influence of the stenosis degree on the hemodynamics of an infrainguinal bypass.RJAVS 2005;7(3-4)117-119

2. Lucrări publicate in extenso ca și **coautor**:

- Bode F, Giurgea C, **Budiu O**, Andercou O. Numerical simulation of the blood flow through a femuro-infrapopliteal bypass. Influence of the anastomosis geometry. Acta Technica Napocensis. Series: applied mathematics and mechanics 2007,50,(I):61-70
- Andercou O, Andercou A, Mironiuc A, Silaghi H, Constantinescu I, Stancu B, **Budiu O**. Management options in the treatment of phantom limb pain. RJAVS 2009;10(1-2):31-35
- Zdrînca M, Andercou A, Andercou O, **Budiu O**. Ruptură spontană de esofag. Caz clinic. Clujul medical. 2006,3:435-438
- Andercou O, **Budiu O**, Popa C, Shalash A, Andercou A. Reconstruction of the carotid artery in the treatment of cerebral ischemia. RJAVS 2007;8,(1-2):17-19
- Andercou O, Andercou A, Mironiuc A, Silaghi H, **Budiu O**, Slabâi A, Stancu B, Coman H, Maria Andrei. Therapeutic options in the management of anastomotic pseudoaneurysms. RJAVS 2008; Vol 9(1-2): 15-20

3. Peste 25 de lucrări publicate **în volume de rezumate** ca prim autor și coautor

4. Participări la congrese:

- I CONGRES NATIONAL DE MICROCHIRURGIE CLUJ-NAPOCA
- II CONGRES NATIONAL DE MICROCHIRURGIE 26-28 SEPT.1996 POIANA BRASOV
- III CONGRES NATIONAL DE MICROCHIRURGIE 28-31 OCT.1998TIMISOARA
- II CONGRES DE CHIRURGIE A MAINII 28-31 OCT.TIMISOARA
- II CONGRES NATIONAL DE ANGIOLOGIE SI CHIRURGIE VASCULARA 7-9 MAI 1997 CLUJ-NAPOCA
- III CONGRES NATIONAL DE ANGIOLOGIE SI CHIRURGIE VASCULARA 27-29 MAI 1999 CLUJ-NAPOCA
- SIMPOZIONUL HEPATITELE CRONICE SI CHIRURGIA CANCERULUI COLORECTAL 9-11 OCT.1998 SATU-MARE
- IV CONGRES NATIONAL DE ANGIOLOGIE SI CHIRURGIE VASCULARA 27-29 MAI 1999 CLUJ-NAPOCA
- V CONGRES NATIONAL DE ANGIOLOGIE SI CHIRURGIE VASCULARA 5-7 IUNIE 2003 CLUJ-NAPOCA
- VI CONGRES NATIONAL DE ANGIOLOGIE SI CHIRURGIE VASCULARA 2-4 IUNIE 2005 BAILE FELIX, ORADEA

- VII CONGRES NATIONAL DE ANGIOLOGIE SI CHIRURGIE VASCULARA 24-26 MAI 2007 BAILE FELIX, ORADEA
- VIII CONGRES NATIONAL DE ANGIOLOGIE SI CHIRURGIE VASCULARA IUNIE 2009 CLUJ-NAPOCA
- AI XIII CONGRES NATIONAL DE CHIRURGIE BAILE FELIX,ORADEA,24-26 MAI 2006
- CONGRES NATIONAL DE CHIRURGIE EDITIA XXII 5-8 MAI 2004 SOVATA
- 1st TRANSYLVANIAN MASTERCLASS ON METASTATIC ABDOMINAL CANCER 3-5 IUNIE 2009,CLUJ-NAPOCA
- CONGRES NATIONAL DE CHIRURGIE EDITIA XXIV 4-7 IUNIE 2008 EFORIE NORD

5. CURSURI:

Absolvent al:

- Cursului pe teme de Chirurgie si Recuperare a mainii traumatizate, sustinut de reprezentanti ai Universitatii Grenoble (FRANTA),Catedra de Chirurgie a Mâinii si Arsuri (Prof.B.Raphael, Prof.F.Moutet)
- Cursului de inițiere în chirurgia laparoscopică, organizat de UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- Cursului de chirurgie laparoscopică avansată, organizat de UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- Cursului practic de suturi vasculare , organizat de UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- Cursului-Implicațiile stresului oxidativ în procesele fiziologice și patologice în terapie, organizat de UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- Cursului postuniversitar de chirurgie laparoscopica abdominala și ginecologică, organizat de UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- Cursului de telemedicina pentru diploma universitara de chirurgie laparoscopica, organizat de UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca și Universitatea Paris
- Cursului „Boala Tromembolica. Implicatii clinice si abordare terapeutica.
- Cursului International workshop. Natural orifices endoscopic surgery.
- Cursului workshop on prevention and interventional in the atherosclerotic critical limb ischemia
- Cursului practic de chirurgie vasculara organizat de UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

6. PROIECTE DE CERCETARE: Sunt membru în proiectul PNCDI II Parteneriate nr. 82-086 Metode avansate de analiză și control în hemodinamică cu aplicații în chirurgia vasculară periferică. MAACH. Conduc de Universitatea Politehnică București

7 Membru al:

- Societatii Romane de Angiologie si Chirurgie Vasculara;
- Societatii Romane de Chirurgie.

CLUJ-NAPOCA
09.09.2009

OCTAVIAN BUDIU

ABSTRACT OF PhD THESIS
RESEARCH ABOUT PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OF THE
CRITICAL LIMB ISCHEMIA

PhD ADVISOR
Prof. Dr. Andercou Aurel

PhD ATENDEE
Budiu Octavian Ioan

2009

Keywords: Critical limb ischemia, oxidative stress, shear stress, Critical ischemia pathophysiology, critical ischemia treatment

The thesis contains 228 pages and 393 reference marks, 3 scientific works on the thesis theme, 2 articles referred to publish in Romanian Journal of Angiology and vascular surgery, 2005, vol 7, nr 3-4 pp 113-116 and 117-119, the third article published in Acta Technica Napocensis: Applied Mathematics and Mechanics 2007, nr 50 vol I, 61-70

The thesis contains standard chapters Introduction, General Part (Actual stage of the knowledge) and Special Part (personal contributions)

The first chapter introduction treated the spread of the peripheral arterial disease (PAD) in the world, the prognostic and amputation rate and the quality of life of these patients. It mentions the two European consensus and the Transatlantic Intersociety Consensus (TASC) as milestones in unitary practice in treatment of the PAD. The present work mentioned the interest of the world research centers in the hemodynamic theory which implies the physical forces determined by the blood flow as central event in triggering atherosclerosis and intimal hyperplasia (MIH).

The first part of the thesis General Part consists of two chapters (Chapter 1. The pathophysiology of critical limb ischemia and Chapter 2. Treatment of the critical limb ischemia).

Chapter 1 Pathophysiology of the critical ischemia has 4 subchapters:

1.1 Definition of the term critical ischemia.

TASC recommends using Leriche-Fontaine classification for daily practice of vascular surgery. The term is defined consistent with recommendation 74 of the TASC

1.2 Pathophysiology of the macrocirculation and microcirculation in critical ischemia.

Critical ischemia appears when arterial stenosis and occlusion affect the blood flow in such a manner that compensatory mechanism cannot compensate the nutritive needs of the peripheral tissue. The skin is the tissue target of the disease. The pain in critical limb ischemia (CLI) is due to a drastic diminishing in the microcirculatory system of the skin.

1.3 Hemodynamic implication in atherosclerosis

In the last few years a hemodynamic hypothesis of atherosclerosis emerges, placing the forces exerted by blood flow on the endothelial cell as the main mechanism in triggering atherosclerosis. Detailed analysis of fluid mechanics in the region of atherosclerosis shows a correlation between endothelial dysfunction and the low shear stress zone, recirculation zone and reattachment points

1.4 Implication of hemodynamic changes in triggering intimal hyperplasia.

At the level of distal anastomosis especially termino-lateral anastomosis intimal hyperplasia (MIH) appears almost constantly. Hemodynamic factors play an important role in MIH. Sottiurai has described the places prone to MIH at a level of anastomosis comparing the anastomosis with a foot, so he described a toe, a heel and a bed of the anastomosis.

Chapter 2 The treatment of the critical ischemia, has a holistic approach in critical ischemia treatment and contains 13 subchapters:

- 2.1 Therapeutic approach of the patient with critical limb ischemia described the complex approach of this type of patient
- 2.2 Therapeutically strategy is about choosing the optimal revascularization
- 2.3 Pharmacotherapy. Is about the adjuvant treatment in critical limb ischemia
- 2.4 Surgical treatment describes different type of bypass and their indications.
- 2.5 Endovascular treatment describe different endovascular treatment
- 2.6 Combined treatment surgical and endovascular describe the modern approach of combining the two type of treatment.
- 2.7 Revascularization option describe the treatment option based on lesion type
- 2.9 Amputation described the primary and secondary amputation and risc factors for amputation
- 2.10 Different kind of treatment in CLI describe the other type of treatment including limb salvage by free tissue transfer
- 2.11 Management in failed revascularization emphasis the importance in discovery of failing bypass.
- 2.12 Evaluation of the results described the methodology in evaluating results
- 2.13 Reporting the results after revascularization consist of standard criteria defined by TASC in reporting results

Special Part contains 3 research themes: Chapter 3 Clinical research in critical limb ischemia, Chapter 4 Prospective clinical-biological research in implication of oxidative stress in critical limb ischemia, and Chapter 5 Numerical simulation of flowing through an infrainguinal bypass. Special parts also contain an integrative Chapter 6 Final conclusion.

First study Clinical research in critical limb ischemia took place at Second Surgical Clinic in Cluj-Napoca, the second study Prospective clinical-biological research in implication of oxidative stress in critical limb ischemia took place at second surgical clinic and Oxidative stress laboratory of physiology cathedra of UMF Iuliu Hatieganu Cluj-Napoca and the third study Numerical simulation of flowing through an infrainguinal bypass took place at Technical University Cluj-Napoca.

Chapter 3 Clinical research in critical limb ischemia is an observational retrospective study analyzing 114 patients with CLI operated between 2003-2005 at Second Surgical Clinic in Cluj-Napoca. Research domain was study of risk factors and evaluation of therapeutic approach.

Subchapter 3.1 Introduction define the scope and motivation of the study

Subchapter 3.2 Objective describes the type and objective of the study. It was measured relation between per primam amputation and Diabetes and the relation per primam amputation and the number of patent distal artery. The second objective of the study was analysis of the relation between coronary atherosclerosis and postoperative death. The third objective was the analysis of the relation between amputation and inflow and outflow operation.

Subchapter 3.3 Material and method describes the target population, defines the variable, identifies possible error factors, defines diagnostic method, defines statistical analysis plan and describe the software used.

Subchapter 3.4 Results. I presented the results in an 6 pictures and 23 tables. It was described the age of the patients, sex ratio and severity grade. Speaking of severity grade I make a difference between patients in stage 4 Leriche-Fontaine with ulcer and those with gangrene, making a difference between tissue with a potential of recovery and tissue irreversible lost. I evaluated the correlation between presence of Diabetes and necessity of per primam amputation, the presence of coronary atherosclerosis and

perioperative death, type of revascularization and per secundam major amputation, number of major amputation and patent gambier artery. This was made with H_i^2 test. I calculated Spearman correlation numbers for evaluation of the following: correlation between presence or absence of Diabetes and number of patent distal artery, correlation between Leriche-Fontaine stage and necessity of per secundam amputation and correlation between Leriche-Fontaine stage and number of patent distal artery. Finally I described the patients by the following criteria: number and percentage of primary and secondary amputations, the initial patency in regarding the type of revascularization (inflow versus outflow procedure), procedural death, and the percentage of patient witch left the hospital alive without major amputation.

Subchapter 3.5 Discussion analyze the significance and relevance of the results and compare with international publish papers. The objective of the study was attained.

Subchapter 3.6 Conclusion has 8 conclusions witch was draw by analyzing the results. This was:

1. The study shows o strong correlation between the presence of the Diabetes at CLI patients and amputation per primam, diabetic patient being more expose to amputation than nondiabetici patients.
2. There is a correlation with acceptable statistical significance between the presence of diabetes and permeability of gambier arteries.
3. It was a correlation with statistical significance between immediate postoperative death and coronary atherosclerosis showing that the majority of immediate postoperative death appeared at patients with antecedent coronary complayments.
4. The study show only a week correlation between severity of the ischemia and per secundam amputation
5. The research shows that the smaller the number of preoperator permeable gambier arteries the greater the severity on Leriche-Fontaine scale.
6. The study could not reveal the existence of a statistical significance relation between inflow procedure, outflow procedure and per secundam amputation at patients with critical limb ischemia
7. The study could not reveal a statistical significance relation between the number of preoperator permeable arteries at the level of lower third of the cruris and the number of amputations (per primam and per secundam), probably due to the lack of preoperative evaluation of the pedal arch.
8. The CLI patients without any preoperative permeable artery have a grater risk of thigh amputation compare to those with 1, 2 or 3 permeable artery.

Chapter 4 Prospective clinical-biological research in implication of oxidative stress in critical limb ischemia is a prospective experimental study. It analyzes oxidative stress at critical ischemia patients.

Subchapter 4.1 defines oxidative stress, oxygen free reactive species and the property of those, and shows in a short manner the source of oxygen free reactive species in humans. Motivation of approaching this theme was the lack of study witch analyze oxidative stress at patients with CLI witch will have a revascularization.

Subchapter 4.2 The objective of the study. First objective was testing the relation between oxidative stress and critical limb ischemia. The second objective was to evaluate how the revascularization influences the balance between oxidative and antioxidative mechanism in critical limb ischemia patients. The study was prospective, analytic and experimental.

Subchapter 4.3 Material and method describe the target population, define the way data are collected, define the variables identify the possible error factors, define diagnostic method, describe the plan for statistical analysis, describe the variable, describe the software used

The study was made on 19 patients operated in Second Surgical Clinic Cluj-Napoca and 10 people without known illness. The determinations was made at Oxidative Stress Laboratory of Physiology Cathedra of UMF Iuliu Hatieganu Cluj-Napoca using Satoh method and a spectrophotometer UV-VIS Jasco 530, made in Japan for lipid peroxide, and Ravin method for determination of ceruloplasmin. Harvesting was made a jéun in the operation day and on day 3 after operation. The studied variable was sex, age, Leriche-Fontaine stage, the lipid peroxide values and ceruloplasmin values. The first step was to determine the normality of the distribution for applying parametric tests. It was imagined the hypothetical situation on witch the distribution do not fit with Gauss curve. In that situation the decision would be applying the logarithm or non-parametric tests.

I used **T test assuming unequal variances** to compare the two group (patients and witness) level of lipid peroxide. The compare of the levels of lipid peroxide at the same group before and after operation was made with **T test paired two sample for means**. Compare of the of postoperative levels of the patients with those of the witness group was made with **T test assuming unequal variances**. The dynamics of the ceruloplasmin levels in the patients group was made with **T test paired two sample for means**.

At subchapter 4.3.9 a described the variable, repartition regarding sex, stage of the disease, the level of lipid peroxide and ceruloplasmin before and after operation in patient group and the level of lipid peroxide in the witness group. This was presented in 3 picture and 9 tables.

Subchapter 4.4 Results contain the application of the test described above.

Comparing the preoperative level of the lipid peroxide with those of the witness group I discover significant differences between the mean of the groups.

Comparing the postoperative mean values of the patient group with witness group also revealed significant differences between the means.

Comparing the levels of lipid peroxides before and after surgery also revealed significant differences.

I did not find any statistical significance differences between the values before surgery and after surgery in patients group.

Subchapter 4.5 Discussion analyze the results and the relevancy. I compared my results with studies of similar dimension published by other author and I discussed the opportunity of preoperative administration of antioxidants at CLI patients. I also mentioned the lack of study at this type of patients.

Subchapter 4.6 Conclusion has 6 conclusions based on results and discussions:

- The study shows high level of lipid peroxides and implicit a high level of oxidative stress at patients with critical limb ischemia, with or without associated diagnostics
- The higher levels of lipid peroxides in CLI patients group versus witness group shows that oxidative stress as marker of cellular suffering in critical limb ischemia.
- The higher level after surgery compare to levels of witness group show the implication of oxidative stress and cellular suffering in postoperative period.
- Due to the fact that revascularization frequently saves the leg it cannot equilibrate the oxide/reductive balance at 3 days after revascularization in critical limb ischemia patients.
- The research approaches a subject that is seldom studied at this group of patients.

Chapter 5 Numerical simulation of blood flow through n infrainghinal bypass it contain 70 pages and represent a multidisciplinary study. It implied an effort and collaboration in specialists in different fields of science. I mentioned the role of different specialists in the multidisciplinary team. The study approached the hemodynamic and the relation with atherosclerosis and miointimal hyperplasia (MIH).

The study was made at Technical University Cluj-Napoca with a desktop computer Pentium 4, 1GB RAM, HDD 40 GB using an algorithm implemented in licensed software Fastflo 3.0 NAG_CSIRO Australia.

The study has 6 subchapters.

Subchapter 5.1 contain basic knowledge about numerical simulation, the standard approach of numerical simulation and describe the physics is implied. We used Finite Element Method (FEM). The simulation is two dimensional (2D)

Subchapter 5.2 Objectives. The study contains a subset of 4 hemodynamic studies. The reason of separating in subsets was the large amount of data obtained. The general objective was described, then the specific objective.

Subchapter 5.3 Material and method. Contain 17 pages and is structured in 4 sub points.

Sub point .3.1 Describe the geometry of the domain. It was considered an idealized geometry of a short portion of femoral artery 6mm in diameter witch has o S grade stenosis. At 2 cm above and 2 cm below there are the 2 anastomosis, proximal and distal anastomosis. The reason why it was chose a short geometry is the limited resources (hardware and time)

Sub point 5.3.2 Mathematical model approach the equations that govern the flow and condition on the limits. We approximated the fluid with an incompressible Newtonian fluid with density of 1100 kg/m³ and dynamic viscosity of 0,004 N/m²* s. It was written continuity equation, Navier-Stokes equations, initial condition and frontier condition.

Sub point 5.3.3 Numerical model described the discretization of analysis domain in finite elements. Cardiac cycle was divided in 80 steps of 0,01 seconds.

Sub point 5.3.4 Post-processing data described the meaning of streamlines, vortexes and turbulences, then describe the variable analyzed, shear stress and temporally and spatially gradients of shear stress. Hemodynamic study 2 will approach the influence of the angle of anastomosis, hemodynamic study 3 will approach the influence of the stenosis degree and hemodynamic study 4 will approach the influence of elasticity. Additionally the approach from a different angle to the hemodynamic study 2 and 3 will be addressed considering the time of exposure of the vulnerable zone of anastomosis to the modified flow patterns.

Subchapter 5.4 Results contains 27 pictures and 2 tables. It was presented the variables considered and relevant images of the distribution of the streamlines and velocities in different moments of cardiac cycle at different anastomosis angle. Total time of exposure of vulnerable zone of the anastomosis is presented in table 36 and 37.

Subchapter 5.5 Discussion analyses the picture, explain the results and make reference to international published paper. This subchapter is also structured on the 4 subsets of hemodynamic studies and the two way of approaching the problem. Sub point 5.5.5. has an integrative role to the discussion subchapter.

Subchapter 5.6 Conclusion contains the conclusion for each subset of simulation. Also contain a sub point witch integrates the conclusion of the hemodynamic studies in a concise manner:

The hemodynamic studies confirm the vulnerable zone within anastomosis prone to miointimal hyperplasia

Shear stress gradients both spatial and temporal, rise with rising the angle of anastomosis

The studies presented o software application and a methodology to characterize conditions for developing MIH

Although the hemodynamic studies was under the limitation of two dimensional it offer a flexible model and a methodology witch it will be applied to future 3D models

The specific methodology of the studies 2 and 3 regarding study of the MIH by calculating the time of which different part of the anastomosis are exposed to recirculation zones I considered new because I didn't find it in the literature.

Because modifying the angle of the anastomosis and applying different angioplastic procedures are tools ready to use by vascular surgeons as we will approach 3D models we will create the premise for approaching vascular surgery to virtual surgery.

The research offer a hemodynamic view of a bypass to surgeon and emphasizes the importance of the anastomosis geometry with impact on the patency of the bypass. In multidisciplinary teams the role of the surgeon is to coordinate the team and filter the results from the feasibility point of view.

Chapter 6 Final Conclusion has an integrative role for conclusions of the whole work. References are in number of 393 and contain worldwide published study, my previous papers

CURRICULUM VITAE

NAME SURNAME: BUDIU OCTAVIAN-IOAN
FATHER NAME: BUDIU IOAN
MOTHER NAME: BUDIU VIORICA
ADDRESS: Str. Gr.Alexandrescu nr.23, bl. E10, ap.12, Cluj-Napoca. .
BORN: 18.02.1968 (41 ani).
CIVIL STATE MARRIED
MILITARY STAGE: Satisfied (1986-1988).

PROFESSIONAL ACTIVITIES:

2007-present- GENERAL SURGERY SPECIALIST
Jan 2001-mar 2007 Resident
Oct 2000- oct 2004 PhD attendee UMF Iuliu Hațieganu
Jan.1999- Jan.2000: Stagiatura
1996-1998:Extern at Clinica Chirurgie II
1994-1996:Extern at Clinica Chirurgie III

STUDIES:

2001-2007 Residency in general surgery
4 jan.1999 - feb.2000: Stagiatura.
1992-1998: U.M.F. Cluj-Napoca (General Medicine Faculty).
1990-1992: Sc. Postliceala de Laborator Clinic (Clinical Laboratory
assistant).
1988-1990: Sc.de antrenori in cadrul IEFS Bucuresti (swimming
school).
1982-1986: Liceul matem.fiz. "Emil Racovita" Cluj-Napoca.

SCIENTIFIC ACTIVITY:

5. PAPERS PUBLISHED 1 AUTHOR:

- **Budiu O**,Rafiroiu D,Giurgea C,Olinic D, Andercou O,Popa C,Cebotaru T.The influence of the angle of anastomosis on the hemodynamics of an infrainguinal bypass.RJAVS 2005;7(3-4)113-116
- **Budiu O**,Rafiroiu D,Giurgea C,Olinic D, Andercou O, Cebotaru T, Popa C.The influence of the stenosis degree on the hemodynamics of an infrainguinal bypass.RJAVS 2005;7(3-4)117-119

6. PAPER PUBLISHED AS COWHRITTER:

- Bode F, Giurgea C, **Budiu O**, Andercou O. Numerical simulation of the blood flow through a femuro-infrapopliteal bypass. Influence of the anastomosis geometry. Acta Technica Napocensis. Series: applied mathematics and mechanics 2007,50,(I):61-70
- Andercou O, Andercou A, Mironiuc A, Silaghi H, Constantinescu I, Stancu B, **Budiu O**. Management options in the treatment of phantom limb pain. RJAVS 2009;10(1-2):31-35
- Zdrînca M, Andercou A, Andercou O, **Budiu O**. Ruptură spontană de esofag. Caz clinic. Clujul medical. 2006,3:435-438
- Andercou O, **Budiu O**, Popa C, Shalash A, Andercou A. Reconstruction of the carotid artery in the treatment of cerebral ischemia. RJAVS 2007;8,(1-2):17-19
- Andercou O, Andercou A, Mironiuc A, Silaghi H, **Budiu O**, Slabâi A, Stancu B, Coman H, Maria Andrei. Therapeutic options in the management of anastomotic pseudoaneurysms. RJAVS 2008; Vol 9(1-2): 15-20

7. At least 25 de papers published in abstracts volume **în volume de rezumate** as 1 author or cowhritter

8. Congresses:

- I CONGRES NATIONAL DE MICROCHIRURGIE CLUJ-NAPOCA
- II CONGRES NATIONAL DE MICROCHIRURGIE 26-28 SEPT.1996 POIANA BRASOV
- III CONGRES NATIONAL DE MICROCHIRURGIE 28-31 OCT.1998TIMISOARA
- II CONGRES DE CHIRURGIE A MAINII 28-31 OCT.TIMISOARA
- II CONGRES NATIONAL DE ANGIOLOGIE SI CHIRURGIE VASCULARA 7-9 MAI 1997 CLUJ-NAPOCA
- III CONGRES NATIONAL DE ANGIOLOGIE SI CHIRURGIE VASCULARA 27-29 MAI 1999 CLUJ-NAPOCA
- SIMPOZIONUL HEPATITELE CRONICE SI CHIRURGIA CANCERULUI COLORECTAL 9-11 OCT.1998 SATU-MARE
- IV CONGRES NATIONAL DE ANGIOLOGIE SI CHIRURGIE VASCULARA 27-29 MAI 1999 CLUJ-NAPOCA
- V CONGRES NATIONAL DE ANGIOLOGIE SI CHIRURGIE VASCULARA 5-7 IUNIE 2003 CLUJ-NAPOCA

- VI CONGRES NATIONAL DE ANGIOLOGIE SI CHIRURGIE VASCULARA 2-4 IUNIE 2005 BAILE FELIX, ORADEA
- VII CONGRES NATIONAL DE ANGIOLOGIE SI CHIRURGIE VASCULARA 24-26 MAI 2007 BAILE FELIX, ORADEA
- VIII CONGRES NATIONAL DE ANGIOLOGIE SI CHIRURGIE VASCULARA IUNIE 2009 CLUJ-NAPOCA
- AI XIII CONGRES NATIONAL DE CHIRURGIE BAILE FELIX,ORADEA,24-26 MAI 2006
- CONGRES NATIONAL DE CHIRURGIE EDITIA XXII 5-8 MAI 2004 SOVATA
- 1st TRANSYLVANIAN MASTERCLASS ON METASTATIC ABDOMINAL CANCER 3-5 IUNIE 2009,CLUJ-NAPOCA
- CONGRES NATIONAL DE CHIRURGIE EDITIA XXIV 4-7 IUNIE 2008 EFORIE NORD

5. Whorkshops:

- Cursului pe teme de Chirurgie si Recuperare a mainii traumatizate, sustinut de reprezentanti ai Universitatii Grenoble (FRANTA),Catedra de Chirurgie a Mâinii si Arsuri (Prof.B.Raphael, Prof.F.Moutet)
- Cursului de inițiere în chirurgia laparoscopică, organizat de UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- Cursului de chirurgie laparoscopică avansată, organizat de UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- Cursului practic de suturi vasculare , organizat de UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- Cursului-Implicațiile stresului oxidativ în procesele fiziologice și patologice în terapie, organizat de UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- Cursului postuniversitar de chirurgie laparoscopica abdominala și ginecologică, organizat de UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- Cursului de telemedicina pentru diploma universitara de chirurgie laparoscopica, organizat de UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca și Universitatea Paris
- Cursului „Boala Tromembolica. Implicatii clinice si abordare terapeutica.
- Cursului International workshop. Natural orifices endoscopic surgery.
- Cursului workshop on prevention and interventional in the atherosclerotic critical limb ischemia
- Cursului practic de chirurgie vasculara organizat de UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

6. Research projects: I am member in a Government funding grant PNCDI 82-086 MAACH
7 Member of:

- Societatii Romane de Angiologie si Chirurgie Vasculara;
- Societatii Romane de Chirurgie.

CLUJ-NAPOCA
09.09.2009

OCTAVIAN BUDIU