

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Jacek Dygut

Symulacje w medycynie – poziom molekularny, tkankowy,
narządowy, diagnostyczny, terapeutyczny

Promotor: **prof. dr hab. Irena Roterman- Konieczna**

Promotor pomocniczy: dr n. med. Monika Piwowar

Pracę wykonano w Zakładzie Bioinformatyki i Telemedycyny UJCM

Kierownik jednostki: prof. dr hab. Irena Roterman- Konieczna

Kraków, rok 2018

Chciałbym złożyć Wyrazy Szacunku Pani promotor Prof. dr hab. Irenie Roterman-Koniecznej. Słowa wdzięczności kieruję pod adresem Pani Profesor za wszystkie cenne rady, wskazówki i życzliwość w czasie opracowywania zagadnień doktorskich.

Dziękuję również dr Monice Piwovar w pomoc i zaangażowanie włożone w przeprowadzenie badań oraz przygotowywanie dysertacji.

Chciałbym także podziękować moim bliskim synowi Michałowi i córce Karolinie oraz narzeczonej Agnieszce za ich obecność i wsparcie w trudnych momentach.

Streszczenie

Praca doktorska koncentrowała się na wykorzystaniu technik symulacyjnych w zagadnieniach dotyczących różnych poziomów organizacji organizmu człowieka w kontekście ortopedii i rehabilitacji medycznej.

Przeprowadzono poszczególne etapy symulacji i analizy dotyczące konkretnych zagadnień. Poziom molekularny - został oparty na analizie struktury białka mięśniowego, którą jest dystrofina. Poziom tkankowy - badania doprowadzono do etapu dostarczania informacji niezbędnych do opracowywanego modelu symulacyjnego opisującego wpływ bioaktywnych składników kapusty na zmniejszenie obrzęku stawowych. Poziom organu - model został opisany na podstawie analizy dynamiki stawu kolanowego i rekonstrukcji łuku poprzecznego stopy. Poziom diagnostyczny i terapeutyczny - zadania zostały wykonane w oparciu o system wirtualnego pacjenta, który służy do symulacji podejmowania decyzji w procesie diagnostycznym i terapeutycznym.

Osiągnięcia związane z realizacją projektu stanowiącego zakres rozprawy doktorskiej zostały opublikowane w międzynarodowych czasopismach biomedycznych. Część zawarto w publikacjach przeglądowych, rozdziale książki, a część w oryginalnych pracach dotyczących symulacji i analizy danych w ortopedii i rehabilitacji medycznej.

Abstract

The doctoral thesis was focused on the use of simulation techniques in issues concerning various levels of organization of the human body in the context of the orthopaedics and medical rehabilitation.

The individual simulation and analysis stages concerned specific issues were carried out. The molecular level - was based on the analysis of the muscle protein structure which is dystrophin. The tissue level - the research has been brought to the stage of providing information necessary to develop a simulation model to describe the effect of bioactive components from cabbage on the reduction of swelling in the joints. The organ level - the model has been described based on the analysis of the dynamics of the knee joint and the reconstruction of the transversal arch of the foot. The diagnostic and therapeutic level - the tasks were carried out based on the virtual patient system which is used to simulate decision in the diagnostic and therapeutic process.

The achievements related to the implementation of the project constituting the scope of the doctoral dissertation were published in international biomedical journals.

The elaboration of the discussed topic was included in review papers, the chapter in the book and original papers concerning simulation and analysis in orthopaedics and medical rehabilitation.

Wprowadzenie

W ramach pracy doktorskiej zrealizowano szereg zagadnień związanych z symulacjami w medycynie, w szczególności w ortopedii i rehabilitacji.

Pojęcie symulacji pochodzi z łacińskiego *simulatio* i oznacza „udawanie”. W kontekście medycznym w różnych źródłach rozszerzono rozumienie tego pojęcia i tak w jednym z nich jest napisane, że: „...symulacja to technika uczenia procedur medycznych w warunkach zbliżonych do rzeczywistych...”¹, w innym: „...symulacja jest treningiem i metodą edukacji opartą na sprzężeniu zwrotnym, w trakcie której uczący ćwiczy w warunkach maksymalnie zbliżonych do naturalnych...”². W każdym przypadku definicja symulacji sprowadza się do rozumienia tego pojęcia jako przybliżenia odtwarzania zjawiska lub zachowania danego obiektu za pomocą jego modelu. Z symulacjami na gruncie medycznym nieodłącznie łączy się pojęcie symulatora (łac. *simulator* oznaczającego "naśladowcę"). Mianem tym określa się urządzenie pozwalające na odtwarzanie rzeczywistych procesów w warunkach sztucznych.

W dobie powszechnego dostępu do zasobów komputerowych oraz powszechności korzystania z mediów elektronicznych poruszanie się w świecie wirtualnym jest elementem życia codziennego. Nie ma więc nic dziwnego w tym, że zarówno w badaniach naukowych jak i w edukacji, w tym edukacji na polu medycyny wykorzystuje się różnego rodzaju symulacje. Na przykład symulacje dynamiki struktur białkowych, umożliwiają zrozumienie ich funkcjonowania, a w późniejszym etapie przeprowadzanie innowacyjnych badań *in vivo*. Podobnie z symulacjami procesów zachodzących w komórkach, tkankach, organach, a nawet zespołu różnych elementów ludzkiego ciała pozwalają na przybliżenie funkcjonowania analizowanych obiektów. W przypadku edukacji medycznej coraz częściej można się zetknąć z symulacjami np. określonych zachowań, co z kolei pozwala na podejmowanie właściwych decyzji w toku leczenia w świecie rzeczywistym.

W związku z dynamicznym rozwojem technologii i niezwykle ważnym aspektem korzystania z jej dorobku, i przekładania wniosków ze świata wirtualnego na świat rzeczywisty, niniejsza praca doktorska odwołuje się do możliwości oferowanych przez nowe technologie.

Pod względem poruszanych w pracy zagadnień symulacje i symulatory przedstawiono w dwóch aspektach^{3,4}:

I. *techniki* - wówczas mówi się o urządzeniu imitującym działanie innego urządzenia (*imitatora*), sztucznie odtwarzającego właściwości danego obiektu lub przebiegu określonych procesów. (np. obserwowanie działania korekcyjnego ortozy na analogowym silikonowym kostno-stawowym modelu stopy).

II. *informatyki* – wtedy mówi się o programie komputerowym odtwarzającym działanie pewnych urządzeń lub przebiegu określonych procesów (np. obserwowanie zachowania się komputerowego modelu stopy po przyłożeniu sił adekwatnych do działających w rzeczywistej ortozie).

Symulacje i symulatory w medycynie i naukach pokrewnych są stosowane w celach:

- a) badawczych (realizowane w warunkach laboratoryjnych)
- b) szkoleniowych (realizowane w ramach szkoły, uczelni)
- c) diagnostyczno-terapeutycznych (w ramach szpitala, przychodni, prywatnej praktyki lekarskiej)

Celem pracy doktorskiej było wykorzystanie technik symulacyjnych w zagadnieniach dotyczących różnych poziomów organizacji organizmu ludzkiego w kontekście dyscypliny jaką jest ortopedia i rehabilitacja medyczna.

W ramach realizacji zadań przeprowadzono badania symulacyjne oraz badania będące podstawą do opracowania modeli symulacyjnych.

Etap dotyczący symulacji na poziomie:

- „molekularnym” - zrealizowano w oparciu o analizę struktury białka mięśniowego jakim jest dystrofina ⁵- „tkankowym” - badania zostały doprowadzone do etapu dostarczenia informacji niezbędnych do opracowania modelu symulacyjnego mającego opisać wpływ komponentów bioaktywnych pochodzących z kapusty na redukcję obrzęków w stawach kolanowych ⁶.

- „narządowym” – model został opisany w oparciu o analizy dynamiki stawu kolanowego ⁷ oraz odtwarzanie łuku poprzecznego stopy ^{8,9}

- „diagnostycznym i terapeutycznym” – zadania zostały zrealizowane w oparciu o system wirtualnego pacjenta – system służący do symulacji podejmowania decyzji przez lekarza w procesie diagnostycznym i terapeutycznym adresowany do studentów kierunku lekarskiego ^{10,11}.

Opracowania omawianego tematu zamieszczono w dwóch pracach przeglądowych dotyczących symulacji i metod symulacyjnych w ortopedii i rehabilitacji^{3, 4} oraz w rozdziale książki na temat aplikacji symulujących techniki operacyjne w ortopedii¹².

Poniżej przedstawiono zarys problematyki poruszanej w publikacjach stanowiących dorobek związany z realizacją projektu stanowiącego zakres pracy doktorskiej dołączonych do niniejszego opisu.

1. Symulacje w medycynie - poziom molekularny.

Analiza struktury białka dystrofiny metodą „Rozmytej Kropli Oliwy”.

Wykonano badania analizy struktury przestrzennej mięśniowego białka dystrofiny. Zrozumienie i poznanie kształtu przestrzennego dystrofiny jest niezbędnym etapem w dalszym procesie opracowania symulacyjnego modelu komputerowego zasady działania i roli tego białka w komórce mięśniowej człowieka. Opracowanie zostało wykonane w oparciu o model „Fuzzy-oil-drop” („Rozmytej kropli Oliwy”) opisujący rozkład hydrofobowości białka zdefiniowanego przez dwie funkcje tj. jedną bazującą na trójwymiarowym rozkładzie teoretycznym Gaussa, drugą na danych empirycznych opisujących hydrofobowość aminokwasów z uwzględnieniem ich otoczenia¹³:

Funkcja 3-D Gaussa posłużyła do opisanego wyidealizowanego rozkładu hydrofobowości w białkach. Najwyższa wartość parametru hydrofobowości jest w centralnej części rozkładu 3D Gaussa, gdzie gęstość funkcji prawdopodobieństwa jest największa (w centrum kropli). Wartość hydrofobowości zmniejsza się wraz z odległością od centrum kropli i osiąga wartość najmniejszą (bliską zera) w odległości 3σ od środka układu współrzędnych tj. na powierzchni kropli.

Rozkład hydrofobowości obserwowanej jest wyliczany na podstawie funkcji wprowadzonej przez Michael'a Levitt'a¹⁴, która opisuje oddziaływania między aminokwasami w białkach biorąc pod uwagę pozycję każdego aminokwasu w strukturze białka uwzględniając jego otoczenie oraz jego poziom hydrofobowości własnej (skala hydrofobowości).

Znormalizowane wartości rozkładów hydrofobowości wyidealizowanej (T) oraz obserwowanej (O) umożliwiają ocenę ilościową stopnia dopasowania/niedopasowania obu tych rozkładów. Różnicę tę można obliczyć dokładnie stosując definicję tzw. divergence lub distance entropy wprowadzonej przez Kullback'a i Leiber'a¹⁵ (Kullback-Leiber divergence entropy). Jej wartość nie może być jednak interpretowana bezpośrednio ze względu na jej charakter – entropia. Ponadto jej wartość silnie zależy od długości łańcucha.

Dla umożliwienia oceny statusu struktury jądra w danym białku wprowadzono więc rozkład referencyjny, gdzie każdy aminokwas reprezentuje jednakowy poziom hydrofobowości równy $1/N$ gdzie N oznacza liczbę aminokwasów w białku. Rozkład taki – ujednolicony – stanowi przeciwstawienie wobec rozkładu zgodnego z funkcją Gauss'a

wprowadzając nieobecność jakiegokolwiek koncentracji i zróżnicowania hydrofobowości w obrębie białka. Białko ma w tym ujęciu strukturę izotropową.

W tej sytuacji można więc obliczyć wartość entropii dla relacji O wobec T oraz O wobec R.

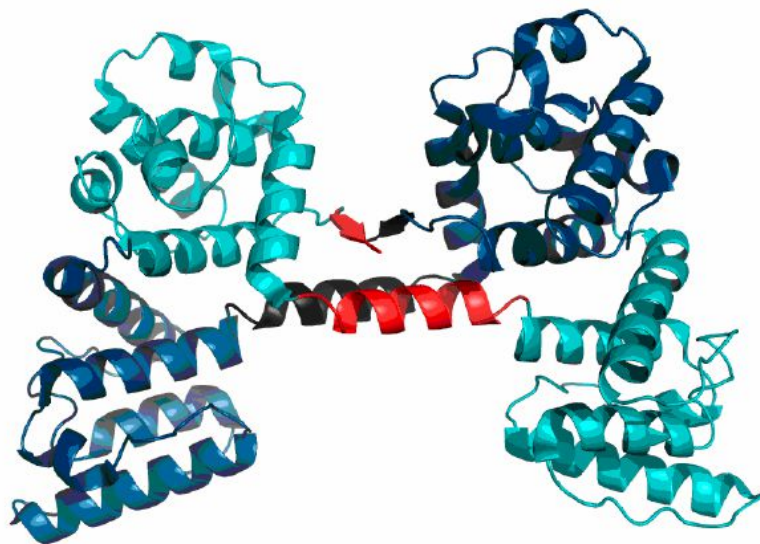
W przypadku relacji $O/T < O/R$ przyjmuje się, że różnica między rozkładem teoretycznym i obserwowanym jest mniejsza niż odległość rozkładu O wobec rozkładu R. Oznacza to obecność jądra hydrofobowego. Relacja $O/T > O/R$ interpretowana jest jako zbliżenie rozkładu O wobec R co oznacza nieobecność centrycznego rozkładu hydrofobowości w białku.

Aby wyeliminować konieczność posługiwania się dwiema wartościami dla opisu jednego białka wprowadzono parametr RD (*ang. Relative Distance*) zdefiniowany jako:

$$RD = OT/(OT+OR)$$

Wartość $RD < 0.5$ oznacza obecność jądra hydrofobowego, podczas gdy $RD > 0.5$ oznacza układ rozproszony bez zdefiniowanej koncentracji w centrum molekuly.

Analizie w oparciu o model „Fuzzy-oil-drop” poddano białko dystrofinę głównie występujące w komórkach mięśniowych.



Rysunek 1. Struktura dystrofiny: łańcuch A (turkusowy), gdzie identyfikowane są dwie domeny i analogicznie łańcuch B (ciemno-niebieski). Kolorem czerwonym (w łańcuchu A) oraz kolorem czarnym w łańcuchu B zaznaczono odrębną domenę zlokalizowaną w interfejsie. Rysunek pochodzi z publikacji⁵.

W ramach pracy doktorskiej wykorzystując ww. model wykazano, że w strukturze dystrofiny, która występuje w komórce w postaci dimeru, występują fragmenty łączące się

(Rysunek 1) ⁵. Jeden fragment z jednego monomeru z fragmentem z drugiego monomeru tworząc uzupełniającą się strukturę przestrzenną. W ten sposób monomery generują niezależną pseudo-domenę zlokalizowaną w interfejsie wykazującą bardzo wysoką zgodność z modelem teoretycznym.

Wydaje się to być skorelowane z właściwościami biologicznymi dystrofiny, która oddziałuje z filamentami aktyny (domeny N-końcowe) z glikoproteinami błonowymi (miejsca C-końcowe) i musi wytrzymywać znaczne siły zewnętrzne, które powodują odkształcenia strukturalne. W takich warunkach stabilizacja strukturalna za pomocą oddziaływań niewiążących może być niewystarczająca, a wspólna pseudo-domena jest potrzebna, aby zapewnić dodatkową stabilność dystrofinie. Podobne obserwacje opisano dla białka utrofiny, która pełni funkcję podobną do dystrofiny, jest jednak głównie biosyntetyzowana w okresie prenatalnym.

Ten temat został opracowany w publikacji:

Dygut J, Kalinowska B, Banach M, Piwowar M, Konieczny L, Roterman I. Structural Interface Forms and Their Involvement in Stabilization of Multidomain Proteins or Protein Complexes. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10):1741. doi:10.3390/ijms17101741.

2. Symulacje w medycynie – poziom tkankowy

Wpływ substancji bioaktywnych zawartych w kapuście na redukcję obrzęków w stawie kolanowym – badania wstępne

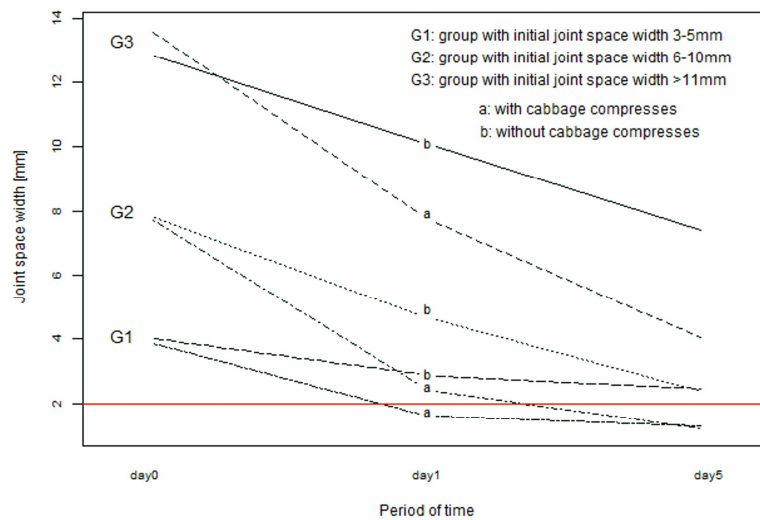
Symulacja na poziomie tkankowym wymaga rozpracowania tematu tak, aby możliwe było zaproponowanie odpowiedniego modelu matematycznego dla danego mechanizmu. W tej części skupiono się na funkcjonowaniu błony maziowej stawu kolanowego, czyli wysoko wyspecjalizowanej tkanki łącznej wyścielającej wewnętrzną powierzchnię włóknistej torebki stawowej w kolanie, jej zdolności regeneracji pod wpływem czynników bioaktywnych pochodzenia naturalnego, a konkretnie z kapusty.

W ramach pracy przedstawiono jakościowe obserwacje kliniczne przed i po zastosowaniu okładów z kapusty u pacjentów z pourazowym zapaleniem kolana o różnym stopniu mechanicznego uszkodzenia na poziomie struktur miękkich. Uzyskane wyniki sugerują iż substancje zawarte w kapuście mogą złagodzić i znacząco przyspieszyć gojenie stanów pourazowych kolana jeżeli w pierwszym etapie leczenia zastosuje się okłady ze świeżych liści kapusty. Wyniki uzyskane podczas badań sugerują, że kluczowa jest pierwsza doba po urazie, gdyż właśnie po tym czasie obserwowano najbardziej nasilony progres wchłaniania płynu stawowego⁶.

Badania przeprowadzono na grupie pacjentów z różnym stopniem przebytego urazu kolana, których podzielono na trzy grupy ze względu na szerokość szpary zachyłka nadrzepkowego (G1 z 3-5mm, G2 z 6-10mm i G3 powyżej lub 11mm). Każdą z grup podzielono na dwie podgrupy, z których jedną stanowili pacjenci traktowani okładami z kapusty a drugą tylko pacjenci bez okładów kapuścianych (podgrupy kontrolne). Wyniki obserwacji wykazały znaczący progres wchłaniania płynu stawowego kolana w podgrupach traktowanych okładami z kapusty w porównaniu do podgrup kontrolnych ($p < 0.05$) (Rysunek 2). Wykazano, że zarówno czas, rodzaj okładów, jak i stopień urazu mają wpływ na proces regeneracji kolana po urazie (Friedman test for repeated measures $p < 0.05$).

Najlepsze efekty obserwowano u pacjentów z okładami z kapusty - w pierwszej dobie od urazu. Po pięciu dniach obserwowano dalszy spadek szerokości szpary zachyłka u pacjentów traktowanych okładami z kapusty, ale progres nie był już tak spektakularny jak w pierwszej dobie. Wyniki badań pokazują, że zawarte w kapuście substancje bioaktywne wpływają na przyspieszenie wchłaniania płynu kolanowego po urazie mechanicznym kolana.

Na bazie otrzymanych wyników przeprowadzono szereg analiz biochemicznych mających wykazać wpływ konkretnych czynników bioaktywnych na redukcję stanu zapalnego. Uzyskane wyniki są zebrane i przygotowywane do publikacji. Stanowią bazę do opracowania modelu symulacyjnego mającego na celu opracowanie optymalnego stężenia czynników bioaktywnych, jak również optymalnego ich czasu działania na miejsca chorobowo zmienione.



Rysunek 2. Średnie wartości wielkości szpary zachyłka nadržepkowego w czasie w grupach G1a, G1b, G2a, G2b i G3a, G3b. G1, G2 i G3 to grupy o szerokości szpary zachyłka nadržepkowego określonej w pierwszym dniu urazu odpowiednio na 3-5 mm, 6-10 mm i ≥ 11 mm. Podgrupy oznaczone jako "a" traktowano okładami z liści kapusty. Podgrupy "b" to grupy kontrolne. Czerwona linia reprezentuje optymalną górną granicę szerokości szpary zachyłka nadržepkowego w zdrowym kolanie. Rysunek pochodzi z publikacji ⁶.

Wyniki uzyskane w tej części pracy zostaną wykorzystane do opracowania programu komputerowego symulującego wpływ czynników bioaktywnych pochodzących z kapusty na redukcję obrzęków.

Ten temat został opracowany w publikacji:

Dygut J, Piwowar M, Fijałkowska K, et al. Effect of Cabbage Wraps on the Reduction of Post-Traumatic Knee Exudates in Men. *J Altern Complement Med.* May 2018;acm.2017.0304. doi:10.1089/acm.2017.0304.

3. Symulacje w medycynie – poziom narządowy.

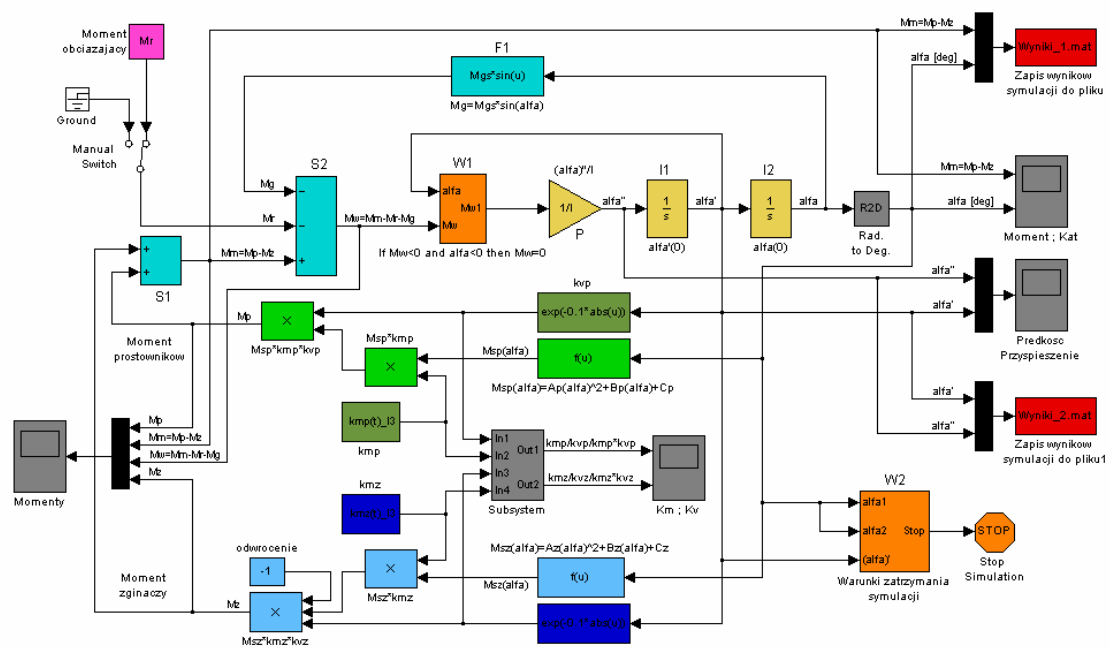
Symulacja dynamiki stawu kolanowego

Współczesna medycyna kliniczna oraz sportowa coraz powszechniej stosuje urządzenia treningowo-diagnostyczne^{16, 17} wyposażone w szereg specjalistycznych czujników pomiarowych. Pozwalają one na monitorowanie procesu treningu, zadawanie zmiennych obciążeń, kontrolę cyklu wysiłkowego i ocenę jego podstawowych parametrów. Urządzenia te służą zarówno do prowadzenia procesu treningu dla osób zdrowych jak również z powodzeniem mogą być wykorzystane do prowadzenia rehabilitacji osób z upośledzeniem funkcjonalności narządów ruchu. Zaawansowane własności pomiarowe umożliwiają wyznaczenie szeregu parametrów i funkcji biomechanicznych służących do oceny stanu określonego zespołu biomechanicznego człowieka i monitorowania zmian jego wydolności w dłuższym okresie czasu⁷. Zarówno trening jak i usprawnianie układu stawowo-mięśniowego polegają na wykonywaniu ruchów tego samego rodzaju. W przypadku stawu kolanowego jest to wykonywanie ruchów prostowania lub zginania podudzia przy pokonywaniu ustalonego momentu oporowego. Trening sportowy od usprawniającego różni się zarówno doborem obciążeń i cykli wysiłkowych jak również przyjętą metodą pomiarów. Prezentowane pomiary dla osób zdrowych oparto na kryterium minimalno-czasowym (pokonanie określonego odcinka drogi w najkrótszym czasie). Dla osób z uszkodzonym stawem kolanowym uzyskiwane wartości podstawowych parametrów i funkcji biomechanicznych zmierzone dla kończyny chorej, są odnoszone (porównywane) do tych samych parametrów zmierzonych dla kończyny zdrowej.

Głównym celem wykonanych pomiarów było określenie wpływu rodzaju obciążenia na parametry dynamiczne ruchu prostowania w stawie kolanowym, a także porównanie parametrów kończyny chorej i zdrowej pod wpływem zastosowania określonego obciążenia. W ramach przeprowadzonych badań dynamiki stawu kolanowego, oprócz eksperymentów pomiarowych na stanowisku badawczym, wykonano również szereg badań symulacyjnych. W tym celu utworzono matematyczny model dynamiczny stawu kolanowego który następnie zaimplementowano w specjalistycznym środowisku obliczeniowym Matlab-Simulink dedykowanym do modelowania, symulacji i analizy dynamicznych układów ciągłych, układów dyskretnych oraz dyskretno-ciągłych. Wykonanie modelu komputerowego oraz

przeprowadzone badania symulacyjne miały na celu wyznaczenie charakterystyk dynamiki prostowania w stawie kolanowym uzyskanych przy zastosowaniu pobudzenia stawu w postaci różnych rodzajów obciążeń jak dla osób zdrowych.

Do badań przyjęto model matematyczny dynamiki stawu kolanowego, który zakłada, że w warunkach dynamicznych siła wytwarzana przez mięsień jest określona przez: charakterystykę statyczną siły, zależność siły od prędkości, przebieg odpowiedzi siłowej na pobudzenie. Podstawą analitycznego opisu siły generowanej przez mięsień w warunkach dynamiki są doświadczalno-teoretyczne charakterystyki biomechaniczne mięśni. Model matematyczny analizowanego bioukładu powstał przy szeregu ściśle określonych założeń upraszczających i warunków w jakich model matematyczny może być gwarantem poprawności oceny analizowanego układu fizycznego. Do matematycznego opisu ruchu układu stawowo-mięśniowego wykorzystano kryterium zgodności sumy momentów sił mięśniowych z sumą momentów wymuszeń zewnętrznych. Kryterium powyższe poprawnie tłumaczy analizowany ruch układu biomechanicznego, jednocześnie nie wprowadzając nadmiernych zawiłości analitycznych.



Rysunek 3. Model dynamiki stawu kolanowego wykonany w programie Simulink Rysunek pochodzi z publikacji ⁷.

W środowisku Matlab-Simulink opracowano szereg bloków pomiarowych, w których wzięto pod uwagę szereg parametrów opisujących:

- poziom aktywności (pobudzenia) mięśni
- prędkość opadania siły mięśniowej
- czas, po którym zaczyna się spadek siły mięśniowej
- czas wyłączenia mięśni (zaniku pobudzenia)
- czas włączenia mięśni (wystąpienia pobudzenia)

Na podstawie uzyskanych wyników zaobserwowano, że rozwijana siła narasta, z pewnym opóźnieniem w stosunku do wystąpienia pobudzenia. Po pewnym czasie, kiedy pojawiają się efekty zmęczenia mięśnia, siła zaczyna stopniowo opadać, przechodząc do spadku gwałtownego w chwili zaniku pobudzenia.

Wyznaczono także charakterystykę zależności dynamicznej siły mięśniowej od prędkości ruchu, odpowiadającą za prędkość skracania się mięśnia. Wejściową zmienną niezależną była prędkość dźwigni pomiarowej. Ponieważ funkcja wykładnicza najwierniej opisuje zmianę pracy grupy mięśni pod wpływem obciążenia taką też funkcję z parametrem określającym szybkość zmian siły w funkcji prędkości zastosowano do oceny wyników. Wyznaczona funkcja modelująca określa, że wraz ze wzrostem prędkości kątowej maleje rozwijana siła i przyjmuje wartość zero dla granicznej prędkości ruchu.

Opracowany model symulacyjny pozwala na badanie wpływu poszczególnych parametrów wejściowych na charakterystyki opisujące dynamikę stawu kolanowego. Opracowane narzędzie stwarza warunki do wykorzystania zaawansowanej techniki hybrydowej, w której modelowanie matematyczne można połączyć z metodami pomiarowymi, w celu stworzenia wzajemnie uzupełniającego się układu. Zastosowane między nimi sprzężenie zwrotne umożliwia bieżącą weryfikację sposobu obciążania badanego stawu.

Wykonany układ pomiarowo-symulacyjny skalibrowany i przetestowany w oparciu o szereg badań symulacyjnych i eksperymentalnych, może służyć diagnozowaniu kondycji dynamiki stawu kolanowego oraz postępów rehabilitacji w chorobach układu szkieletowego w obrębie kończyny dolnej, a także postępów w treningu sportowym.

Ten temat został opracowany w publikacji:

Dygut J, Kuchta M. Research on dynamics of the knee joint for different types of loads. *Bio-Algorithms and Med-Systems*. 2015;11(4):249-255. doi:10.1515/bams-2015-0022.

4. Symulacja na poziomie wspomagania terapii.

Opracowanie projektu ortozy odtwarzającej łuk poprzeczny stopy.

Przyczyny deformacji stóp w obszarze przodostopia wciąż nie są w pełni opisane. Wiadomo jednak, że jest szereg czynników ryzyka wpływających na powstanie deformacji oraz ich nasilenie¹⁸. Opracowania naukowe dotyczące wad łuku poprzecznego stopy koncentrują się na wykazaniu efektywności głównie wkładek i ortoz mających na celu głównie uniesienie zniekształconego fragmenty przodostopia¹⁹ na poziomie kości II i III śródstopia w warunkach grawitacyjnego opadania pozostałych kości stóp. Odtworzenie łuku poprzecznego jest warunkiem zahamowania i nie dopuszczenia do rozwoju stopy wrażliwej, czyli do utrwalenia zmian deformujących poprzecznie stopę z bolesnym wystawianiem głów II i III kości śródstopia ku stronie podeszwowej. Ponadto szereg publikacji skupia się na wynikach interwencji chirurgicznych w przypadkach, kiedy prewencyjne podejścia w leczeniu deformacji stóp nie skutkują²⁰. W mniejszym stopniu dotyczą badań uwzględniających mechanikę stopy.

Celem badań w pracy doktorskiej w zakresie symulacji łuku poprzecznego stopy było utworzenie modelu analogowego ortozy odwzorowującej fizjologiczny łuk poprzeczny stopy, który miałby funkcję unoszenia łuku niezależnie od siły grawitacji. W tym celu zaprojektowano szereg ortoz korekcyjnych (dynamicznych i statycznych), których zadaniem było odwzorowanie zbliżonego do prawidłowego kształtu łuku poprzecznego stopy.

Zaprojektowane ortozy (prawidła przodostopne) zostały zastosowane do korekcji deformacji stóp w różnym stopniu zaawansowania za wyjątkiem przypadków z trwałymi zmianami strukturalnymi w stopniu IIIb. W każdym z przypadków dążyło się do przywrócenia prawidłowego kształtu stopy, a następnie utrwalenia korekcji poprzez zaproponowanie pacjentom odpowiedniego zestawu ćwiczeń wzmacniających.

Badaniu poddano szereg pacjentek, które po wstępnych badaniach diagnostycznych (badaniu palpacyjnym, oglądaniem w odciążeniu i obciążeniu stóp, RTG stóp) zostały podzielone na grupy ze względu na stopień zaawansowania deformacji stóp.

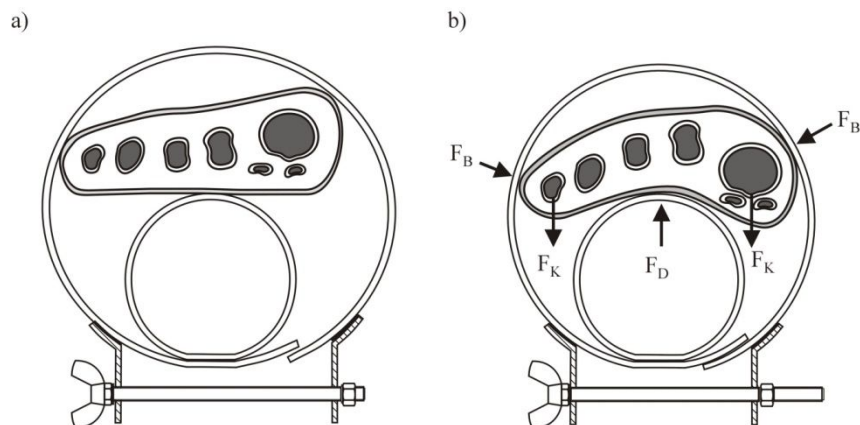
Podczas badania fizykalnego stosowano oryginalny chwyt korekcyjny polegający na objęciu łukowo lewą ręką badającego od strony grzbietowej stopę prawą tak, że przodostopie znajdowało się pomiędzy kciukiem a palcem wskazującym. Spoidło międzypalcowe I wytwarza dzięki temu łuk bierny korekcyjny obejmujący stopę od strony grzbietowej. Druga ręka badającego (prawa) wytwarzała czynny docisk zgiętymi palcami ręki od strony podeszwowej (o kształcie ostro wygiętego łuku) na podstawy II i III kość śródstopia. Dzięki zastosowaniu tego chwytu badający miał możliwość wstępnego oszacowania stopnia korektywności biernej stopy przed leczeniem w trakcie i po leczeniu.

Przed oraz w trakcie stosowania ortozy korygującej wykonane zostały zdjęcia radiologiczne w celu określenia układu kostnego (opisania kątów śródstopia) i wykazania różnic przed i po zastosowaniu prawidła przodostopnego typu łukowego. Dla celów opisowych wykorzystano projekcję AP, gdzie wykreślono stosowne linie i kąty na poziomie kości śródstopia i palców potwierdzające celowość stosowania metody korekcji stopy.

Ocena stopnia deformacji statycznej stóp wykonano poprzez obserwacje pod obciążeniem grawitacyjnym (pacjentki w pozycji stojącej), czyli w sposób czynnościowy (funkcjonalny). Diagnostyka została wzbogacona o obserwację zachowania się przodostopia, części środkowej stopy oraz tyłostopia po podłożeniu łukowej podkładki kontruującej pod II i III kość śródstopia (zasada wykorzystywana we wkładkach unoszących zapadnięty łuk poprzeczny stopy). Badanie wykonano w pozycji stojącej pacjentek. Diagnostyka przeprowadzono także w odciążeniu (pozycji leżącej, siedzącej) oceniając m.in. kształt łuków, ich korektywność czynną i bierną. Często, gdy nie stwierdza się wady stopy w odciążeniu, natychmiast zostaje uwidoczniła w badaniu czynnościowym, pod obciążeniem. Czasami prawidłowy kształt stopy w obciążeniu, po gruntownym badaniu miejscowym uwidocznia rozpoczynające się przeciążeniowe stany zapalne (np. zapalenie przeciążeniowe końcowego odcinka ścięgna mięśnia piszczelowego tylnego, stan zapalny tkanek miękkich pod głowami II i III kości śródstopia, test bolesnego podeszwowego zgięcia odgiętych grzbietowo palców stopy). Finalne rozpoznanie stopnia deformacji stopy zostało dodatkowo wsparte oceną radiologiczną przed rozpoczęciem korekcji ortozą korygującą.

Do redukcji deformacji stopy wykorzystano ortozę typu łukowego (zgłoszenie patentowe nr. P-1579), w której wykorzystuje się typowe dla korekcji tzw. trzy siły równoległe (Rysunek 4). Na łukowej części grzbietowej ortozy w sposób stopniowy formowane było spłaszczone, a nawet odwrócone przodostopie doprowadzając do

odzyskania prawidłowego, zbliżonego do fizjologicznego kształtu łuku poprzecznego stopy zarówno przedniego jak i tylnego. Siła korekcyjna była wywierana stopniowo, od strony podeszwowej na części bliższe II i III kości śródstopia z unikaniem działania na ich części obwodowe z racji często obecnego w tym miejscu przeciążeniowego stanu zapalnego tkanek miękkich z obecnymi modzelami skórnymi. Stopniowe działanie siły od strony podeszwowej skutkuje opadaniem i wzajemne zbliżenie anatomicznie ruchomych kości I, IV i V kości śródstopia poprzez dociskająco-zbliżające działanie części grzbietowej prawidła (staw klinowo-śródstopny II i III fizjologicznie nieruchomy). W konstrukcji dopuszcza się możliwość zwiększania siły korygującej poprzez zmniejszanie promienia łuku grzbietowego oraz nadawanie kształtu owalnego dolnemu elementowi ortezy. Dzięki temu podejściu będzie dochodziło do matrycowego odwzorowania "łuku na łuk przez łuk".



Rysunek 4. Schemat ułożenia kości palców stóp w ortezie łukowej a) patologiczny układ obserwowany w stopie poprzecznie płaskiej przed korektą b) prawidłowy, skorygowany układ kostny w ortezie; F_B – Siła nacisku obręczy na bok stopy, F_D – Siła nacisku korygująca na spód stopy, F_K – Siły nacisku korygujące. Rysunek pochodzi z publikacji ⁸.

Badanie zostało wykonane u kilkudziesięciu pacjentek ze zdiagnozowanymi deformacjami stóp (typ I, II), jak również u osób z prawidłowym układem mięśniowo-szkieletowym mającymi jedynie obserwowane zmęczenie mięśni na skutek długotrwałego przebywania w pozycji stojącej lub z powodu noszenia obuwia niefizjologicznego (np. buty na wysokim obcasie). Schemat badania realizowano w sposób sekwencyjny a) diagnoza deformacji,

b) zastosowanie ortozy korygującej w odpowiednim ustawieniu (długości promienia),
c) ćwiczenia wzmacniające i utrwalające efekt korekcyjny i ponownie a), b) i c), aż do momentu uzyskania zadowalającego efektu korekcyjnego.

Otrzymane wyniki badań dostarczyły informacji na temat stopnia redukcji deformacji w czasie, jak również redukcji poziomu odczuwania bólu z powodu deformacji po zastosowaniu ortozy korygującej i ćwiczeń wzmacniających utrwalających otrzymany efekt. Odwzorowanie w oparciu o ortozę korygującą łuku poprzecznego stopy dostarczyło szereg wyników, które w przyszłości zostaną wykorzystane w symulacji mechaniki strzemięcia ścięgniętego. Poprzez badania symulacyjne spodziewane jest uzyskanie wyjaśnienia przyczyn deformacji łuku poprzecznego i podłużnego stopy skutkujące powstaniem m.in. palucha koślawego. W oparciu o zbudowany analogowy model zostanie przeprowadzone szereg badań symulacyjnych wykazujących zachowanie par mięśniowych synergistów i antagonistów w celu wykazania ich udziału w dynamicznym kształtowaniu architektoniki stopy.

Znajomość przyczyn deformacji pozwoli na opracowanie metod terapeutycznych (ćwiczeń i elektrostymulacji odpowiednich partii mięśni stopy) umożliwiających przywracanie fizjologicznie prawidłowego łuku poprzecznego i podłużnego stopy u osób z deformacjami stóp.

Ten temat został opracowany w publikacji:

Dygut J, Piwowar P, Kogut W, Boroń W. The transverse arch collapse correction as a path to foot toes alignment. *Bio-Algorithms and Med-Systems*. 2018.

i w zgłoszeniu patentowym:

Zgłoszenie patentowe amerykańskie nr. 15444448; 28.02.2017; Dygut J and Piwowar M: "Foot orthosis with comprehensive method for correcting deformities of the transverse arch of the foot in cases of static transverse flatfoot compounded by hallux valgus, with possible preventive and post-operative applications."

5. Symulacje w medycynie – poziom diagnostyczno-terapeutyczny.

System wirtualnego pacjenta.

Wraz ze wzrostem obaw o bezpieczeństwo pacjentów następuje wzrost zastosowań nowych technologii w medycynie oraz edukacji medycznej. Niewątpliwie sprzyja temu rozwój elektroniki, informatyki i inżynierii materiałowej oraz związany z tym ciągły postęp w medycynie. Już dziś poszerzona rzeczywistość, symulatory medyczne czy komputerowe programy symulacyjne są wykorzystywane do trenowania różnych technik doskonalących umiejętności np. chirurgiczne. Dzięki nim zanim lekarz zacznie pracować w środowisku klinicznym ma szansę przetrenowania pewnych umiejętności w środowisku nieklinicznym. Ortopedia i rehabilitacja w tym kontekście zasługuje na wyróżnienie, gdyż w wielu obszarach zainicjowała opracowanie komputerowych programów symulacyjnych, konstrukcji symulatorów badawczych, diagnostycznych i operacyjnych. Wynika to z tego, że te działy medycyny ze swojej natury rozważają człowieka w całości, opierają się ściśle na statyce i dynamice układu szkieletowo-mięśniowego człowieka, a nie tylko na jego poszczególnych narządach.

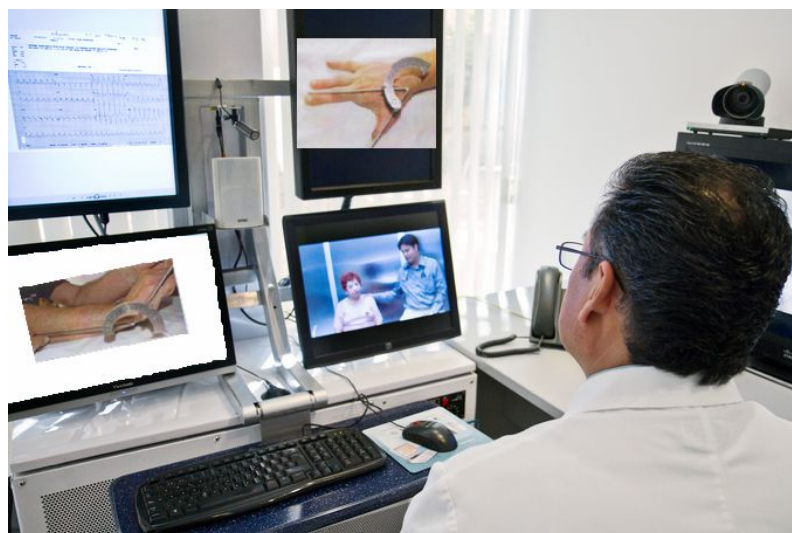
Idea edukacji opartej na wirtualnym pacjencie ma na celu wprowadzić studenta w scenariusze odtwarzające proces terapeutyczny pozbawiając Go stresu wynikającego z bezpośredniego kontaktu z pacjentem w chwili, kiedy Student odbył edukację na poziomie kursów przedklinicznych i który nie miał jeszcze kontaktu z kliniką. Technika oparta o wirtualnego pacjenta ma też na celu nabycie umiejętności posługiwania się zdobytą wiedzą ukierunkowaną na konkretny przypadek. W procesie tak ujętej diagnostyki Student nabywa umiejętność selekcji wiedzy podstawowej stosowanie do konkretnego zapotrzebowania w danym przypadku.

Obecnie rozwój ortopedii i rehabilitacji spowodował, że rezydenci w zdecydowanie krótszym czasie muszą osiąść wiedzę i umiejętności, które ich starsi koledzy zdobywali przez lata ucząc się w trakcie przeprowadzanych na pacjentach zabiegach operacyjnych. W rezultacie alternatywne metody nauczania takie jak treningi na symulatorach czy symulacje komputerowe stają się coraz bardziej pożądane w szkoleniu rezydentów, jak również doszkalaniu starszej kadry w przypadku wdrażania np. nowych technik operacyjnych. W literaturze naukowej wielu miejscach pisze się nawet o zmianie

paradygmatu w edukacji chirurgów ortopedów uwzględniającego włączanie nowych technologii do nauki zawodu. Tradycyjny, obowiązujący dotychczas model szkolenia w medycynie opierający się na zasadzie „mistrz-uczeń” i polegający na nauce na pacjentach wg starej zasady: „zobacz, zrób, naucz następnego” coraz częściej zastępowany jest przez wykorzystanie symulatorów, a współdziałanie z „mistrzem” odbywa się na ostatnim etapie wdrożenia w praktykę kliniczną. Szkolenie na symulatorach staje się koniecznością. Stosowanie symulacji w medycynie, podobnie jak w lotnictwie, niebawem pewnie stanie się standardem. Chodzi m.in. o to, żeby dzięki zdobytym w ten sposób umiejętnościom, jak najbardziej podnieść poziom bezpieczeństwa pacjenta.

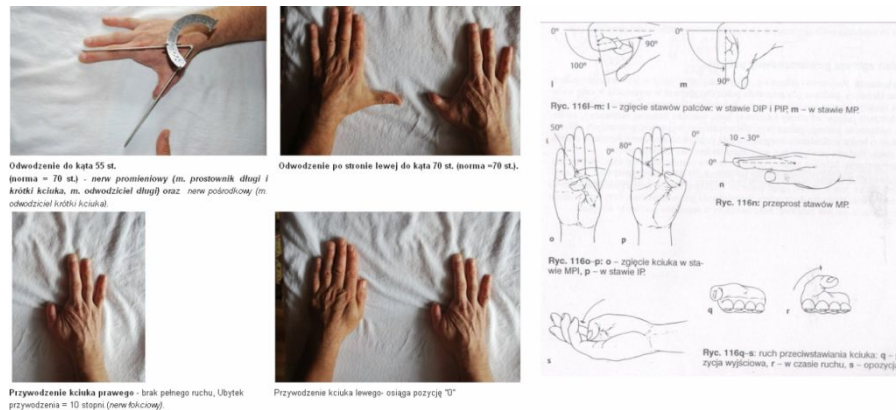
W ramach pracy doktorskiej opracowano przypadki kliniczne w systemie „wirtualny pacjent”^{10, 11} (Rysunek 5) pozwalające studentowi medycyny (albo lekarzowi doszkalającemu się) zetknąć się z przypadkiem klinicznym od początku tj. spotkania pacjenta z lekarzem poprzez diagnozowanie do końca tj. do opracowania właściwego procesu terapeutycznego.

Dodatkowo wyjaśnianie są możliwe popełniane błędy w procesie decyzyjnym dzięki czemu student ma możliwość prześledzenia konsekwencji popełnienia błędów lekarskich równocześnie nie tracąc właściwego toku myślenia diagnostycznego i terapeutycznego.



Rysunek 5. Prezentacja przypadku w systemie wirtualnego pacjenta.
Zdjęcie zaczerpnięte z Internetu i modyfikowano w 60% dla celów własnych.

W jednym z opracowanych przypadków medycznych przedstawiono historię choroby 51-letniego pracownika fizycznego firmy stolarskiej, która z powodu braku odpowiedniego przeszkolenia w postępowaniu się urządzeniem, poważnie uszkodził rękę (Rysunek 6).



Rysunek 6. Fragment karty z programu "Wirtualny Pacjent" przedstawiający z lewej strony zdjęcia rąk badanego pacjenta, z prawej teoretyczne omówienie zakresów ruchów ręki. Rysunek pochodzi z pracy¹¹.

Zaprezentowano w nim szeregu zdarzeń dotyczących pacjenta i jego kontaktu z lekarzem na każdym etapie leczenia pacjenta (od diagnozy do zakończenia terapii), które na skutek m.in. błędnych decyzji doprowadziły do powikłań i działań niepożądanych. Przypadek został przedstawiony w sposób liniowy, narracyjny z uporządkowanymi porcjami informacjami (plansz informacyjnych z podstawowymi informacjami i radami eksperta) z równoczesną możliwością pracy interaktywnej (pytania, zadania) oraz licznymi multimediami umożliwiającą studentowi poznanie przypadku w warunkach, które w znacznym stopniu mają przybliżyć warunki, w jakich lekarz musi funkcjonować w świecie realnym.

Dzięki zastosowaniu e-learningowego systemu „wirtualnego pacjenta” możliwe było przedstawienie szerokiego spektrum zagadnień związanych z przypadkiem konkretnego pacjenta włączając w to opinię eksperta (m.in. zapoznania studentów medycyny z procedurami wykonywanymi przez sądowego biegłego) oraz wyjaśnienie ewentualnych niewłaściwych decyzji lekarskich.

Celem tego typu symulacji jest minimalizowanie ewentualnych błędów lekarskich poprzez wskazywanie prawidłowych ścieżek diagnostyczno- leczniczych w oparciu o liniowy dedukcyjno- indukcyjny symulacyjny mechanizm testowy z pytaniami wielokrotnego wyboru. Tego typu symulacja uruchamia u przyszłego adepta medycyny odruchowy nawyk

"samosprawdzania" czyli przeprowadzania dwukierunkowej analizy od ogółu do szczegółu oraz od szczegółu do ogółu w każdym procesie diagnostycznym a poprzez to maksymalne minimalizowanie popełnienia ewentualnego błędu diagnostycznego czy leczniczego.

Ten temat został opracowany w publikacjach:

- ➔ Dygut J, Płonka S, Roterman-Konieczna I. Involvement of medical experts in legal proceedings: an e-learning approach. *Bio-Algorithms and Med-Systems*. 2014;10(3):159-165. doi:10.1515/bams-2014-0009.
- ➔ Dygut J, Płonka S. Student medical education with the real orthopedic case presented as interactive computer simulation. *Bio-Algorithms and Med-Systems*. 2015;11(1):59-67. doi:10.1515/bams-2014-0019.
- ➔ Wiśniowski Z, Dąbroś J, Dygut J. Computer simulations in surgical education. In: *Simulations in Medicine*. Berlin, München, Boston: DE GRUYTER. doi:10.1515/9783110406344-014.
- ➔ Dygut J, Piwowar P, Gołda M, Popławski K, Jakubas R. Simulations in orthopedics and rehabilitation – Part I : Simulators. 2016;12(4):147-157. doi:10.1515/bams-2016-0021.
- ➔ Dygut J, Piwowar P, Gołda M, Popławski K, Jakubas R. Simulations in orthopedics and rehabilitation – Part II : computer simulations. 2016;12(4):159-168. doi:10.1515/bams-2016-0022.

Podsumowanie

Symulacje w medycynie to obecnie niezwykle szeroki nurt w badaniach i edukacji. Obejmuje symulacje na symulatorach, poprzez które studenci mają możliwość trenowania umiejętności manualnych, ale to również szereg symulacji, które pozwalają trenować inne niż motoryczno-manualne umiejętności. Są wśród nich takie w oparciu, o które student ma możliwość trenowania podejmowania decyzji oraz przeprowadzania eksperymentów obrazujących zjawiska biologiczne. Atomizacja wiedzy związana z coraz to większym poznawaniem rzeczywistości sprawia, że obecnie lekarze mają coraz większą partię wiedzy i umiejętności praktycznych do przyswojenia w ograniczonym czasie. Równocześnie rozwój nauk technicznych powoduje wzrost nowych technologii aplikowanych w medycynie, co sprawia, że młody adept sztuki lekarskiej musi osiąść umiejętność obsługi tradycyjnie używanego sprzętu chirurgicznego, ale też coraz bardziej innowacyjnych narzędzi chirurgicznych. Wszystko to sprawia, że wszelkiego rodzaju metody usprawniające proces edukacyjny będą musiały być wdrażane do ścieżki edukacyjnej studentów medycyny w tym przyszłych ortopedów i rehabilitantów. Już dzisiaj w wielu miejscach na świecie w cenionych ośrodkach medycznych wdrażane są jednostki umożliwiające studentom przeprowadzanie różnego rodzaju symulacji. Równocześnie w wielu instytucjach naukowych i komercyjnych na różnych poziomach pracuje się nad nowymi wyzwaniami dotyczącymi symulacji w medycynie. Jest to duże wyzwanie zwłaszcza, że związane jest z interdyscyplinarną działalnością. Wymaga współpracy specjalistów lekarzy, inżynierów i informatyków. W związku z upowszechnianiem tematyki symulacji powstają kolejne stowarzyszenia i organizacje działające na rzecz upowszechniania i wdrażania nauczania opartego na symulacjach^{21, 22, 23}. Nauczanie poprzez wykorzystywanie nowych technologii wydaje się być nieuniknionym trendem^{24, 25}.

Przedstawione w ramach pracy doktorskiej elementy symulacji w medycynie są próbą przedstawienia zagadnień z dziedzin tj. ortopedia i rehabilitacja z wykorzystaniem nowych technologii i podejść mających pomóc m.in. w wyjaśnieniu zjawisk biologicznych, badaniach naukowych, a także diagnozowaniu i leczeniu pacjentów poprzez trening w warunkach nieklinicznych.

Prace będące udokumentowaniem zrealizowanych zadań w ramach pracy doktorskiej zamieszczono w następującej kolejności:

1. Dygut J, Kalinowska B, Banach M, Piwowar M, Konieczny L, Roterman I. Structural Interface Forms and Their Involvement in Stabilization of Multidomain Proteins or Protein Complexes. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10):1741. doi:10.3390/ijms17101741.
2. Dygut J, Piwowar M, Fijałkowska K, et al. Effect of Cabbage Wraps on the Reduction of Post-Traumatic Knee Exudates in Men. *J Altern Complement Med.* May 2018;acm.2017.0304. doi:10.1089/acm.2017.0304.
3. Dygut J, Kuchta M. Research on dynamics of the knee joint for different types of loads. *Bio-Algorithms and Med-Systems.* 2015;11(4):249-255. doi:10.1515/bams-2015-0022.
4. Dygut J, Piwowar P, Kogut W, Boroń W. The transverse arch collapse correction as a path to foot toes alignment. *Bio-Algorithms and Med-Systems.* 2018.
5. Zgłoszenie patentowe amerykańskie nr. 15444448; 28.02.2017; Dygut J and Piwowar M: "Foot orthosis with comprehensive method for correcting deformities of the transverse arch of the foot in cases of static transverse flatfoot compounded by hallux valgus, with possible preventive and post-operative applications."
6. Dygut J, Płonka S, Roterman-Konieczna I. Involvement of medical experts in legal proceedings: an e-learning approach. *Bio-Algorithms and Med-Systems.* 2014;10(3):159-165. doi:10.1515/bams-2014-0009.
7. Dygut J, Płonka S. Student medical education with the real orthopedic case presented as interactive computer simulation. *Bio-Algorithms and Med-Systems.* 2015;11(1):59-67. doi:10.1515/bams-2014-0019.
8. Wiśniowski Z, Dąbroś J, Dygut J. Computer simulations in surgical education. In: *Simulations in Medicine.* Berlin, München, Boston: DE GRUYTER. doi:10.1515/9783110406344-014.
9. Dygut J, Piwowar P, Gołda M, Popławski K, Jakubas R. Simulations in orthopedics and rehabilitation – Part I : Simulators. 2016;12(4):147-157. doi:10.1515/bams-2016-0021.
10. Dygut J, Piwowar P, Gołda M, Popławski K, Jakubas R. Simulations in orthopedics and rehabilitation – Part II : computer simulations. 2016;12(4):159-168. doi:10.1515/bams-2016-0022.

Referencje

1. Prawie jak na operacji. .
<http://www.dziennikwschodni.pl/apps/pbcs.dll/article?AID=/20140330/MAGAZYN/140329559>. Accessed January 2, 2015.
2. Centrum Symulacji Medycznych, II Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii WUM.
<http://csm.wum.edu.pl/>.
3. Dygut J, Piwowar P, Gołda M, Popławski K, Jakubas R. Simulations in orthopedics and rehabilitation – Part I : Simulators. 2016;12(4):147-157. doi:10.1515/bams-2016-0021.
4. Dygut J, Piwowar P, Gołda M, Popławski K, Jakubas R. Simulations in orthopedics and rehabilitation – Part II : computer simulations. 2016;12(4):159-168.
doi:10.1515/bams-2016-0022.
5. Dygut J, Kalinowska B, Banach M, Piwowar M, Konieczny L, Roterman I. Structural Interface Forms and Their Involvement in Stabilization of Multidomain Proteins or Protein Complexes. *Int J Mol Sci*. 2016;17(10):1741. doi:10.3390/ijms17101741.
6. Dygut J, Piwowar M, Fijałkowska K, et al. Effect of Cabbage Wraps on the Reduction of Post-Traumatic Knee Exudates in Men. *J Altern Complement Med*. May 2018;acm.2017.0304. doi:10.1089/acm.2017.0304.
7. Dygut J, Kuchta M. Research on dynamics of the knee joint for different types of loads. *Bio-Algorithms and Med-Systems*. 2015;11(4):249-255. doi:10.1515/bams-2015-0022.
8. Dygut J, Piwowar P, Kogut W, Boroń W. The transverse arch collapse correction as a path to foot toes alignment. *Bio-Algorithms and Med-Systems*. 2018.
9. Dygut J, Piwowar P, Kogut W, Boroń W, Piwowar M. Correction of Foot Deformities with Hallux Valgus by Transversal Arch Reconstruction. *J Orthop Sport Phys Ther*. 2018;in press.
10. Jacek D, Płonka S, Roterman-Konieczna I. Involvement of medical experts in legal proceedings: an e-learning approach. *Bio-Algorithms and Med-Systems*. 2014;10(3):159-165. doi:10.1515/bams-2014-0009.
11. Dygut J, Płonka S. Student medical education with the real orthopedic case presented as interactive computer simulation. *Bio-Algorithms and Med-Systems*. 2015;11(1):59-67. doi:10.1515/bams-2014-0019.
12. Wiśniowski Z, Dąbroś J, Dygut J. Computer simulations in surgical education. In:

- Simulations in Medicine*. Berlin, München, Boston: DE GRUYTER.
doi:10.1515/9783110406344-014.
13. Konieczny L, Brylinski M, Roterman I. Gauss-function-Based model of hydrophobicity density in proteins. *In Silico Biol*. 2006;6(1-2):15-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16789910>.
 14. Levitt M. A simplified representation of protein conformations for rapid simulation of protein folding. *J Mol Biol*. 1976;104(1):59-107.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/957439>. Accessed May 12, 2014.
 15. Kullback S, Leibler RA. On information and sufficiency. *Ann Math Stat*. 1951;22(1):79–86.
 16. Wong DW-C, Niu W, Wang Y, Zhang M. Finite Element Analysis of Foot and Ankle Impact Injury: Risk Evaluation of Calcaneus and Talus Fracture. Ren L, ed. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154435. doi:10.1371/journal.pone.0154435.
 17. Zadpoor AA. Open forward and inverse problems in theoretical modeling of bone tissue adaptation. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2013;27:249-261.
doi:10.1016/j.jmbbm.2013.05.017.
 18. Golightly YM, Hannan MT, Dufour AB, Renner JB, Jordan JM. Factors associated with hallux valgus in a community-based cross-sectional study of adults with and without osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(6):791-798.
doi:10.1002/acr.22517.
 19. Schuh R, Windhager R. [Orthopedic shoe treatment: Inserts]. *Der Orthopäde*. 2016;45(3):269-76-8. doi:10.1007/s00132-016-3224-2.
 20. Robinson C, Bhosale A, Pillai A. Footwear modification following hallux valgus surgery: The all-or-none phenomenon. *World J Methodol*. 2016;6(2):171-180.
doi:10.5662/wjm.v6.i2.171.
 21. Society for Simulation in Healthcare. <http://www.ssih.org/>.
 22. Society in Europe for Simulation applied to Medicine. <http://www.sesam-web.org/>.
 23. Emergency Medicine Simulation Resources Online. <http://www.emedu.org/sim/>.
 24. Frank RM. Try before you buy: simulate, then operate. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2013;42(7):E48-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24078949>. Accessed December 22, 2014.
 25. Frank RM. Try before you buy: simulate, then operate. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*.

2013;42(7):E48-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24078949>. Accessed December 22, 2014.