Sosnowiec, 14 września 2020 roku

Recenzja

rozprawy doktorskiej Lekarza Rogera Krzyżewskiego p.t.: „Zmienności anatomiczne oraz morfometryczne w zakresie kompleksu tętnicy łączącej przedniej mózgu i ich aspekty kliniczne"

Nieurazowy krwotok podpajęczynówkowy jest jedną z najcięższych postaci udaru mózgu. Śmiertelność sięga około 50%, a spośród pacjentów, którzy przeżyli około 1/3 pozostaje niesamodzielnych. Występowanie krwotoku podpajęczynówkowego w wyniku pęknięcia tętniaka, szacowane na około 6 na 100 000 populacji na rok, urasta nawet 32 na 100 000 na rok, jeżeli uwzględni się wczesne zgony. Z tej też przyczyny każdy wysiłek badawczy, który może dostarczyć nowych informacji na temat tego ciężkiego schorzenia otwiera nadzieję przed leczącymi i leczonymi na osiągnięcie lepszych rezultatów terapii, szybszy powrót do zdrowia i ograniczenie kalectwa.

Lekarz Roger Krzyżewski we wstępie swojej pracy słusznie pisze, że: „Etiologa powstawania tętniaków stanowi złożony problem, na który składają się czynniki hemodynamiczne, biochemiczne, zapalne oraz genetyczne …", zaznaczając wcześniej, że warianty anatomiczne pozostają w związku ze zmianami hemodynamicznymi. Należy na tej podstawie wnioskować, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska, poświęcona zmienności morfologicznej kompleksu tętnicy łączącej przedniej, poprawnie wpisuje się we wspomniany wyżej wysiłek badawczy i potrzeby neurochirurgów, neuroradiologów i neurologów. Uważam zatem, że zadanie, jakie wyznaczył sobie Lekarz Roger Krzyżewski, jako temat swojej rozprawy doktorskiej jest aktualne, interesujące z naukowego punktu widzenia i mające swoje odniesienie do praktyki.

Doktorant napisał swoją rozprawę w sposób logiczny, przejrzysty i wyczerpujący. Opiera się ona na trzech oryginalnych publikacjach ogłoszonych w recenzowanych periodykach naukowych w latach 2014-2018. Lekarz Roger Krzyżewski jest pierwszym autorem każdej z publikacji.

Rozprawę rozpoczyna wstęp. Jest on zwięzły i przemyślany. Jest to prawdziwe kompendium wiedzy niezbędnej do poprawnego odbioru treści publikacji stanowiących istotę dysertacji. W pierwszej części wstępu napotykamy charakterystykę anatomiczną koła tętniczego mózgu. Opisując jego zmienność Autor przytacza pogląd, że zmienność ta sprowadza się do aplazji,

hipoplazji względnie multiplikacji poszczególnych tętnic. Występowanie tych odchyleń może rzutować na parametry hemodynamiczne, zwłaszcza na naprężenie ścinające ściany naczynia. Jego dodatni gradient wiąże się ze wzrostem prędkości przepływu krwi. Autor opisuje zmiany strukturalne ścian naczyń, które czynią je bardziej podatnymi na dalsze uszkodzenia wynikające ze zmian hemodynamicznych. Powyższe zależności mają duże znaczenie w patomechanizmie powstawania tętniaków. Doktorant omawia też znaczenie czynników genetycznych dla tego patomechanizmu. W dalszej części wstępu Lekarz Roger Krzyżewski skupia się na problemie krwotoku podpajęczynówkowego z pękniętego tętniaka, czynnikach ryzyka jego wystąpienia oraz następstwach klinicznych. Rozprawa jest poświęcona kompleksowi tętnicy łączącej przedniej. Tętniaki tego kompleksu występują najczęściej i są drugimi co do częstości źródłami krwotoku podpajęczynówkowego. Wstęp kończą rozważania na temat stanu wiedzy na temat związków krętości naczyń z powstawaniem i pękaniem tętniaków.

Drugi rozdział pracy, to jej cele. Lekarz Roger Krzyżewski postanowił określić zmienność anatomiczną kompleksu tętnicy łączącej przedniej i odnieść ją do płci a następnie ustalić związek tej zmienności z występowaniem i ewolucją tętniaków, jak również ustalić zależność między krętością tętnicy przedniej mózgu a krwotokiem podpajęczynówkowym z tętniaka tej tętnicy.

Następnie Autor zamieścił trzy publikacje stanowiące istotę Jego dokonania.

Pierwsza z publikacji, zatytułowana: „Anatomical variations of the anterior communicating artery complex: gender relationship" ukazała się w 2015 roku na łamach Surgical and Radiologic Anatomy. Doktorant wraz ze współautorami zwrócili uwagę, że ogłoszone dotychczas opracowania poświęcone zmienności kompleksu tętnicy łączącej przedniej mają istotne ograniczenia: dotyczą one chorych z tętniakami, oparte są na stosunkowo małej liczbie przypadków i odnoszą się zmienności odcinków A1, pomijając zmienność odcinków A2. Ponad to pojedyncze opracowania dotyczące anatomii kompleksu tętnicy łączącej przedniej wolnego od obecności tętniaka, to głównie opracowania na zwłokach, które trudno jest ekstrapolować na osobników żywych. Autorzy poddali ostatecznie 411 osobników wolnych od patologii wewnątrzczaszkowej badaniu angiotomografii komputerowej, na podstawie której dwóch niezależnych, doświadczonych neuroradiologów dokonało oceny kompleksu tętnicy łączącej przedniej. Wyodrębniono 10 wariantów tego kompleksu: 1 – typowa konfiguracja, 2 – hipoplazja tętnicy łączącej przedniej, 3 – aplazja tego naczynia, 4 – jednostronna hipoplazja segmentu A1, 5 – jednostronna aplazja segmentu A1, 6 – wspólny pień obu tętnic przednich mózgu, 7 – obecność trzech segmentów A2, 8 – jednostronna hipoplazja segmentów A1 i A2, 9 – jednostronna aplazja segmentu A2 i 10 – duplikacja tętnicy łączącej przedniej. Cztery warianty, które w zgromadzonym materiale występowały tylko raz, zostały ujęte w grupę niesklasyfikowaną. Należą do nich

fenestracja segmentu A1, fenestracja segmentu A2, hipoplazja segmentu A1 z przeciwstronną hipoplazją segmentu A2 oraz jednostronna aplazja segmentów A1 i A2. Aplazja tętnicy łączącej przedniej okazała się najczęściej występującym wariantem w badanej grupie, obserwowanym też najczęściej u płci żeńskiej obok obecności trzech odcinków A2. Pracę kończy dyskusja, w której Autorzy odnoszą się do poszczególnych wariantów kompleksu i obecnych na ten temat informacji w piśmiennictwie. Prowadzone są też rozważania na temat wpływu metodologii prowadzonych badań na osiągane rezultaty. Doktorant i współpracownicy podkreślają, że zgromadzili największą grupę badaną z wykorzystaniem angiotomografii komputerowej, spośród prezentowanych w piśmiennictwie. Godnym uznania jest dystans, z jakim podchodzą do osiągniętych wyników.

Druga z publikacji, zatytułowana: „Variations of the anterior communicating artery complex and occurrance of anaterior communicating artery aneurysm: A2 segment consideration" ukazała się w 2014 roku na łamach Folia Medica Cracoviensia. Doktorant i współautorzy przyznają we wstępie tej publikacji, że istnieją liczne opracowania w piśmiennictwie na temat koincydencji odmian anatomicznych kompleksu tętnicy łączącej przedniej z tętniakami. Zwracają jednak uwagę, że autorzy tych opracowań nie analizowali morfologii odcinka A2. Badania zostały oparte o wyniki angiotomografii komputerowej 50 chorych z tętniakami kompleksu tętnicy łączącej przedniej i 100 chorych wolnych od patologii wewnątrzczaszkowej. W tej pracy wyodrębniono 9 wariantów kompleksu: A – typowa konfiguracja, B – hipoplazja tętnicy łączącej przedniej, C – aplazja tego naczynia, D – jednostronna hipoplazja segmentu A1, E – jednostronna aplazja segmentu A1, F – hipoplazja segmentu A1 i przeciwstronnego segmentu A2, G – jednostronna hipoplazja segmentów A1 i A2, H – jednostronna hipoplazja odcinka A2, I – jednostronna aplazja odcinka A2. Z wyników badań dowiadujemy się, że w zgromadzonym materiale stosunkowo często spotykano odbiegającą od typowej konfigurację kompleksu tętnicy łączącej przedniej. Potwierdza to nasz stan wiedzy o znamiennej koincydencji wariantów anatomicznych kompleksu z występowaniem tętniaków. Znamienność statystyczną występowania z tętniakami uzyskano w przypadkach aplazji i hipoplazji odcinka A1. Zaobserwowano też tendencję do współistnienia tętniaków z aplazją lub hipoplazją odcinka A2. Kończąc omówienie pracy Autorzy wyrażają przypuszczenie, że brak znamienności statystycznej tej tendencji może wynikać z małej liczebności grupy badanej.

Trzecia z publikacji, zatytułowana: „Analysis of anterior cerebral artery tortuosity: association with anterior communicating artery aneurysm rupture" ukazała się w 2018 roku na łamach World Neurosurgery. Doktorant wraz ze współautorami, wśród których są neurochirurdzy z Katedry Neurochirurgii i Neurotraumatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, powołują się we wstępie na dane z piśmiennictwa o zależności między

występowaniem krętości naczyń a ryzykiem powstawania tętniaków. Jednocześnie eksponowany jest fakt braku w dotychczasowych opracowaniach informacji na temat wpływu krętości naczyń na ryzyko wystąpienia krwotoku podpajęczynówkowego, jego ciężkości i wyników leczenia. Badania oparto na retrospektywnej analizie 121 chorych z tętniakiem tętnicy łączącej przedniej, wśród których 68 przebyło krwotok podpajęczynówkowy z tego tętniaka. Każdy z chorych miał wykonaną subtrakcyjną angiografię, która poprzedzała wewnątrznaczyniowe lub operacyjne leczenie. Chorych, którzy doznali krwotoku oceniano przy przyjęciu w skali śpiączki Glasgow i w skali Hunta i Hessa, natomiast przy wypisie w zmodyfikowanej skali Rankina. Z historii chorób zaczerpnięto szereg danych dotyczących nałogów oraz schorzeń towarzyszących i ich terapii. Punktem wyjścia do określenia krętości tętnicy przedniej mózgu było wyznaczenie krzywej odpowiadającej przebiegowi odcinków A1 do A3. Następnie Autorzy obliczali pięć wyznaczników krętości: relatywną długość, sumę miary kątów, iloczyn odległości kątowej, indeks trójkątny i miarę punktów przegięcia. Udało się wykazać, że pacjenci, którzy przebyli krwotok podpajęczynówkowy mieli istotnie wyższą relatywną długość oraz istotnie niższą miarę punktów przegięcia, co świadczy o niższej krętości. Wynika z tego, że wysoka krętość nie podnosi ryzyka krwotoku. Dodatkowo ustalono, że pacjenci z krwotokiem podpajęczynówkowym istotnie rzadziej przewlekle przyjmowali kwas acetylosalicylowy i istotnie rzadziej chorowali na cukrzycę. W analizie wieloczynnikowej wyższa miara punktów przegięcia i cukrzyca pozostały niezależnie związane z niższym ryzykiem krwotoku. Niezależnie stwierdzono, że indeks trójkątny i rozmiar kopuły tętniaka istotnie korelowały z wynikiem w skali śpiączki Glasgow przy przyjęciu. Nie udało się wykazać związku między wynikiem leczenia a krętością tętnicy przedniej mózgu. W omówieniu pracy Doktorant i współautorzy próbują wyjaśnić dość zaskakujący wynik, polegający na stwierdzeniu zależności między większym ryzkiem krwotoku a mniejszą krętością. Wysoka krętość idzie w parze ze spadkiem naprężenia ścinającego ściany naczynia, co z kolei nie ma sprzyjać tworzeniu się wtórnych uwypukleń worka tętniaka, grożących krwotokowi. Wysoka krętość ma również sprzyjać miażdżycy naczyń, co może stanowić dodatkowy mechanizm obniżający ryzyko pęknięcia tętniaka. Autorzy zwracają też uwagę na spadek ciśnienia perfuzyjnego, które towarzyszy wzrostowi krętości, stanowiąc kolejny potencjalny mechanizm chronienia przed krwotokiem z tętniaka.

Kolejną częścią rozprawy doktorskiej jest omówienie przedstawionego wyżej cyklu publikacji.

Następnie zamieszczone są zbiorcze wnioski pokrywające się podanymi w poszczególnych publikacjach.

Pracę zamykają streszczenia w języku polskim i angielskim oraz spis piśmiennictwa. Doktorant zamieścił spis 59 pozycji piśmiennictwa, które to pozycje w większości zawierają się w obszerniejszych spisach piśmiennictwa

ogłoszonych prac. Należy podkreślić, że większość przytoczonych pozycji została ogłoszona po roku 2000. Pozycje ogłoszone wcześniej są cennym punktem wyjścia dla obranego tematu badań.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska Lekarza Rogera Krzyżewskiego, mając ciekawy i twórczy charakter, dostarcza konkretnych informacji na temat zmienności anatomicznej i morfometrycznej kompleksu tętnicy łączącej przedniej i wynikających z tej zmienności implikacji dla powstawania i pękania tętniaków tego kompleksu. Jako neurochirurg z zadowoleniem odnalazłem w niej aspekty praktyczne.

Z obowiązku recenzenta pozwalam sobie poczynić kilka uwag, których uwzględnienie mogłoby podnieść jej wartość.

Pierwsze dwie uwagi dotyczą tytułu rozprawy. Sformułowanie „Zmienności anatomiczne oraz morfometryczne kompleksu tętnicy łączącej przedniej ..." jest zupełnie zrozumiałe, a słowa „... w zakresie ..." mogą być pominięte. Natomiast sformułowanie „... i ich aspekty kliniczne" pozwala czytelnikowi domniemać, że uzyska informacje o różnych, co najmniej dwóch, aspektach naczyniowych, a może również onkologicznych, podczas gdy chodzi wyłącznie o wpływ zmienności na powstawanie i pękanie tętniaków, co powinno być jednoznacznie wyartykułowane.

Każde opracowanie poświęcone zmienności osobniczej powinno być ukierunkowane na możliwe pełne ukazanie tej zmienności, co może stanowić podstawę do formułowania niełatwych w tym zakresie uogólnień. W pierwszej z prac przyjęto zasadę, że warianty anatomiczne, które wystąpiły tylko raz, a były ich cztery, zostały ujęte w grupę niesklasyfikowanych. Można mieć wątpliwości, czy zasada ta nie jest zbyt radykalna. Sprawiła ona, że wariant polegający na hipoplazji segmentu A1 z towarzyszącą hipoplazją przeciwstronnego segmentu A2, niesklasyfikowany w pierwszej pracy, został opisany jako wariant F w pracy drugiej. Należy przy tym zaznaczyć, że praca druga ukazała się rok wcześniej niż pierwsza.

Doktorant we wstępie przytacza za Yang'iem i wsp. pogląd, że zmienność anatomiczna koła Willisa polega na aplazji, hipoplazji bądź multiplikacji jego elementów i na tym opiera całość swoich badań dotyczących morfologicznych uwarunkowań etiopatogenezy tętniaków kompleksu tętnicy łączącej przedniej. Takie ujęcie zagadnienia sprawia, że w pracach pierwszej i drugiej zostają pominięte te tętniaki powyższego kompleksu, dla powstania których może mieć istotne znaczenia zmienność anatomiczna polegająca na dysproporcji odcinków A1, które to odcinki w tych wypadkach nie są ani aplastyczne ani hipoplastyczne ani też zmultiplikowane. Mają one na tyle zróżnicowane średnice, że dochodzi do hemodynamicznych przeciążeń w zakresie tętnicy łączącej przedniej.

W rozdziale „Methods" i podrozdziale „Image Processing and ACA Tracking" trzeciej z prac, podana jest informacja, że analiza morfometryczna była dokonywana na podstawie projekcji bocznej angiografii subtrakcyjnej i

dotyczyła odcinków A1 do A3. Nasuwa się wątpliwość, jak w projekcji bocznej można ocenić odcinek A1, który jest w niej ujmowany osiowo lub okołoosiowo i stanowi większy lub mniejszy punkt. Wątpliwość jest o tyle istotna, że morfometria odcinka A1, który zgodnie z kierunkiem przepływu krwi znajduje się najczęściej przed tętniakiem może mieć dużo większe znaczenie dla jego powstania i pękania niż morfometria odcinków A2 i A3, które znajdują się za nim.

W odniesieniu do powyższej analizy morfometrycznej nasuwa się pytanie, dlaczego analiza ta nie była poprzedzona przeniesieniem źródłowych obrazów angiografii subtrakcyjnej na jedną z dostępnych platform służących do segmentacji naczyń. Osiągnięte tą drogą modele 3D badanych naczyń stanowią wiarygodną podstawę do prowadzenia analiz morfometrycznych.

Powyższe uwagi nie umniejszają wartości pracy, która spełnia kryteria dotyczące rozprawy doktorskiej.

Przedstawioną mi do recenzji Pracę Doktorską oceniam pozytywnie. Należy podkreślić, że Autor ogłosił ją już w recenzowanych periodykach naukowych, poddając ją tym samym ocenie niezależnych kolegiów redakcyjnych.

Biorąc pod uwagę wartość rozprawy, wielką staranność jej przygotowania, a przede wszystkim możliwości wykorzystania w praktyce, jak również dobrą znajomość literatury przedmiotu i dojrzałość naukową Badacza zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie Lekarza Rogera Krzyżewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof.dr hab.n.med. Piotr Ładziński