

Akceptuję
H. J.

Gdańsk, 23.08.2023

**Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Mikołaja Sługockiego pod tytułem:
„Ocena endoskopowa i morfometryczna naczyń podstawy mózgowia i ich rozwidleń”.**

Dynamiczny rozwój nauk klinicznych związany z systematycznym wzrostem precyzji diagnostyki, a także doskonaleniem metod leczenia chorób układu nerwowego, stwarza potrzebę uzupełniania wiedzy dotyczącej budowy i funkcji mózgowia. Wśród wielu zagadnień z tym związanych istotne miejsce zajmuje potrzeba pogłębienia wiedzy dotyczącej układu naczyniowego. Zdawać by się mogło, iż w tym obszarze odkryto i opisano niemal wszystkie najważniejsze struktury, warianty anatomiczne oraz etapy powstawania. Tymczasem dynamiczny rozwój współczesnej radiologii i neurochirurgii, stawia nowe cele i pytania przed przedstawicielami dyscyplin podstawowych, w tym także przed adeptami Anatomii. W znacznej mierze wynika to z wprowadzania nowatorskich, wewnątrznacyniowych procedur diagnostycznych i terapeutycznych. Okazuje się, iż znajomość morfologii struktur wewnątrznacyniowych ośrodkowego układu nerwowego jest daleka od doskonałości. Dokładniejsze badania struktur wewnątrznacyniowych tętnic mózgowia mają nie tylko walor poznawczy, lecz także głęboko praktyczny, związany z możliwością bardziej precyzyjnego rozpoznania procesów patologicznych, a także zaplanowania i bezpiecznego przeprowadzenia zabiegów terapeutycznych. Z tego powodu **wyбір tematu rozprawy doktorskiej** lekarza medycyny Mikołaja Sługockiego oceniam jako właściwy, istotny praktycznie i ciekawy.

Przedłożona do recenzji rozprawa ma typowy układ dla tego rodzaju dysertacji. Składa się z takich rozdziałów jak: Wstęp, Założenia i cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Piśmiennictwo, a także Streszczenie polskie i angielskie. Praca zawiera 47 rycin i 13 tabel. Piśmiennictwo liczy 118 pozycji autorów polskich i obcojęzycznych. Pracę uzupełnia pięć tablic przedstawiających wyniki badań makroskopowych, endoskopowych, a także mikroskopowych przypadków opisanych przez Autora w Jego dysertacji.

Wstęp pracy otwiera rys historyczny badań układu naczyniowego mózgowia. Ten rozdział pracy uważam za niezwykle wartościowy ze względu na bogactwo informacji dotyczących postaci anatomów i lekarzy, którzy na przestrzeni ponad dwóch tysięcy lat zajmowali się badaniami mózgowia, a w szczególności jego układu naczyniowego. Wstęp napisano poprawnym językiem, logicznie i zrozumiale, a także, co uważam za istotne, bardzo interesująco. Przybliży on Czytelnikowi



najważniejsze fakty dotyczące historii badań anatomicznych naczyń mózgowia. Autor swobodnie porusza się w niezwykle bogatym materiale historycznym, co wskazuje na Jego gruntowną wiedzę, a także, jak mogę podejrzewać, zainteresowanie przedstawianym zagadnieniem. Zaprezentowane zostały tu sylwetki i dorobek uczonych wnoszących największy wkład w badania unaczynienia mózgowia. Jednak w rozdziale tym nie znalazłem wzmianki na temat osiągnięć tak ważnej postaci jak Mahmut Gazi Yaşargil. Jego badania i dorobek w zakresie mikroanatomii układu naczyniowego mózgowia, a także wkład w rozwój współczesnej neurochirurgii, są nie do przecenienia. W dalszej części Wstępu Autor prezentuje istotne informacje dotyczące roli koła tętniczego mózgu w warunkach fizjologicznych i patologicznych. Oprócz podstawowej funkcji tej struktury, związanej z możliwością kompensacji skutków niedokrwienia wynikających z zamknięcia któregoś z naczyń doprowadzających, Autor podkreśla rolę koła Willisa w warunkach fizjologicznych, jako biernego układu buforującego, pomiędzy obszarem wysokiego ciśnienia niesprężystych dużych tętnic mózgowia, jak np. tętnica szyjna wewnętrzna, a małymi naczyniami niskociśnieniowymi. W trzecim podrozdziale Wstępu Doktorant omawiając rozwój osobniczy naczyń mózgowia zwraca uwagę na mechanizmy kształtowania się głównych pni naczyniowych. Przedstawia szczegółowo kolejne etapy rozwoju układu naczyniowego mózgowia odwołując się do wyników badań wielu autorów. Ten fragment Wstępu uważam również za bardzo wartościowy. Dodatkowo, biorąc pod uwagę uwarunkowania rozwojowe, proponuje podział tętnic mózgowia na dwie grupy. Do pierwszej, scharakteryzowanej jako „źródła zaopatrzenia”, zalicza tętnice kręgowe i tętnice szyjne wewnętrzne. Do drugiej, tworzącej „układ rozprowadzający”, zalicza tętnice tworzące koło Willisa, a także dystalne gałęzie unaczyniające mózgowie. Autor pisze iż „Ze względu na wczesne ukształtowanie się układu naczyń doprowadzających spektrum ich zmienności obserwowanych po urodzeniu jest najszersze. Proksymalne odcinki tętnic rozprowadzających, kształtujące się na nieco późniejszym etapie embriogenezy wykazują w swej ostatecznej formie mniejszą zmienność niż tętnice kręgowe lub szyjne wewnętrzne, najmniejszą zmienność wykazują z kolei dystalne odcinki tych naczyń, kształtujące się jako ostatnie. Wynika z tego także względnie konserwatywny obszar zaopatrzenia każdej z tętnic rozprowadzających.” Prosiłbym o wyjaśnienie i uzasadnienie takiego poglądu. W dalszej części Wstępu Doktorant zamieszcza syntetyczny opis topograficzny głównych tętnic mózgowia. Za wartościowy element tego podrozdziału uważam omówienie podziałów tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz tętnicy środkowej mózgu. Wstęp kończy krótkie wprowadzenie do problematyki anatomii wewnątrznaczyniowej tętnic mózgowia. Autor zwraca uwagę na wcześniejsze, zakończone sukcesem, próby wykorzystania metody endoskopowej do badań unaczynienia mózgowia.

Celem pracy jest ocena endoskopowa anatomii wewnątrznaczyniowej tętnic podstawy mózgowia. Warto podkreślić, iż w swej pracy Doktorant przeprowadził oprócz niezwykle

wartościowych badań morfologii endowaskularnej układu naczyniowego, także badania morfometryczne wybranych tętnic, ocenił cechy morfologiczne zaobserwowanych zmian patologicznych, a wreszcie, dokonał oceny histologicznej struktur wewnątrznaczyniowych, dążąc do wyjaśnienia ich pochodzenia i próbując określić moment powstania w procesie rozwoju układu naczyniowego. Te wszystkie zagadnienia były przedmiotem dociekań Autora i zostały wnikliwie opisane w niniejszej rozprawie. Aby lepiej wprowadzić Czytelnika w zakres tematyki poruszanej w kolejnych rozdziałach, proponowałbym uzupełnienie celu głównego kilkoma celami szczegółowymi.

Materiał badawczy stanowiło 30 preparatów mózgowia, pochodzących ze zwłok badanych podczas sekcji sądowo-lekarskich przeprowadzanych w Zakładzie Medycyny Sądowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Badane preparaty pochodziły ze zwłok 26 mężczyzn i 4 kobiet w wieku od 19 do 77 lat, zmarłych z przyczyn nagłych. We wszystkich przypadkach wykluczono śmierć z powodu chorób naczyniowych OUN, nowotworu OUN, czy też urazu głowy. Badania przeprowadzone zostały z wykorzystaniem preparatów nieutrwalonych, co przybliżyło rezultaty do warunków rzeczywistych.

Metody. W każdym preparacie oceniano 6 rozwidleń naczyń tętnicznych: 2 parzyste - podział tętnicy szyjnej wewnętrznej i podział odcinka M1 tętnicy środkowej mózgu oraz dwa nieparzyste - podział tętnicy podstawnej i połączenie tętnic kręgowych. Przy zastosowaniu mikroskopu operacyjnego (Carl Zeiss OPMI Pico) oraz narzędzi mikrochirurgicznych, dokonywano preparatyki naczyń mózgowia, a następnie sporządzano dokumentację fotograficzną i filmową. Do badań endoskopowych wykorzystano kolumnę endoskopową Karl STORZ Telepack X oraz endoskop sztywny o średnicy 1,9 mm. Fragmenty naczyń zawierające interesujące struktury wewnątrznaczyniowe były poddawane procedurze barwienia histochemicznego metodą Mallory'ego, stosując błękit anilinowy, kwaśną fuksynę i oranż G w celu uwidocznienia włókien nerwowych, tkanki łącznej i mięśni, a także barwienia hematoksyliną i eozyną. Na podstawie dokumentacji fotograficznej wykonano pomiary morfometryczne przy pomocy programu graficznego ImageJ (NIH, USA). Uzyskane wyniki przedstawiono stosując metody statystyki opisowej. Do pracy dołączono oświadczenie Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym stwierdzające, iż zaplanowane badanie nie wymaga uzyskania opinii w/w Komisji.

Wyniki badań można podzielić na kilka zasadniczych części. W pierwszej morfometrycznej, Autor ocenił średnice tętnic mózgowia oraz kąty rozwidleń badanych naczyń. Następnie, wykorzystując endoskopię, przedstawił obraz morfologiczny ścian tętnic w obrębie ich pni i miejsc podziału oraz zmiany charakterystyczne dla procesów patologicznych, a także struktury wewnątrznaczyniowe. W dalszej części przedstawił rezultaty badań histologicznych wybranych struktur naczyniowych. Do najczęściej spotykanych zmian patologicznych Doktorant zaliczył blaszki miażdżycowe. Zaawansowanie miażdżycy oceniał wg kryteriów makroskopowych stosowanych w

Zakładzie Medycyny Sądowej WUM. Zmiany te najczęściej występowały w tętnicy podstawnej (57% przypadków), a ponadto w lewej tętnicy szyjnej wewnętrznej (43%) oraz lewej tętnicy środkowej mózgu (37%). W dwóch przypadkach (6,67%) Doktorant zaobserwował zwężenia naczyń, które były zlokalizowane w prawej tętnicy kręgowej oraz w lewej tętnicy tylnej mózgu. Ciekawym znaleziskiem były dwa (6,67%) tętniaki wewnątrzczaszkowe położone w lewej tętnicy środkowej mózgu oraz tętnicy łączącej przedniej. Autor zwrócił uwagę na wiotki charakter budowy ściany naczyniowej oraz zwiększoną jej przezierność w obu tętniakach. Ponadto, Autor zaobserwował obecność struktur wewnątrznacyniowych w ośmiu przypadkach (26,7% badanego materiału). Wszystkie one umiejscowione były w tętnicy podstawnej. Najliczniej występowały struny wewnątrznacyniowe (6 przypadków), a ponadto jedna struktura w formie przegrody oraz jeden mostek wewnątrznacyniowy. Struny wewnątrznacyniowe występowały w różnych częściach tętnicy podstawnej. Jedna z nich znajdowała się w sąsiedztwie bifurkacji tętnicy podstawnej, kolejna w środkowym odcinku naczynia, a cztery w sąsiedztwie połączenia tętnic kręgowych. Nasuwają się wobec tego pytania - czy Doktorant może wytłumaczyć nierównomierność występowania tych struktur biorąc pod uwagę charakterystyczne cechy rozwoju tętnicy podstawnej? Ponadto, czy struktury te nie występują w innych naczyniach mózgowia, a jeśli tak, to jaka jest tego przyczyna? Na podstawie preparatów histologicznych barwionych metodą Mallory'ego wykazano, iż struktury wewnątrznacyniowe, niezależnie od ich morfologii, charakteryzują się budową warstwową, odpowiadającą ukształtowaniu ściany naczyniowej prawidłowej tętnicy, chociaż sam układ warstw może być zaburzony. Na podkreślenie zasługuje doskonała jakość rycin obrazujących badania endoskopowe, a także wykonane przez Autora preparaty histologiczne. Dokumentacja ta dodatkowo podnosi jakość prezentacji, wskazując na skrupulatność Autora w prowadzeniu swoich badań.

Dyskusja pracy napisana została jasno i logicznie. Autor konsekwentnie wyjaśnia uzyskane wyniki. W sposób umiejętny konfrontuje je z odpowiednio dobranymi pozycjami piśmiennictwa. W pierwszej części dyskusji Autor krytycznie omawia wyniki morfometryczne dotyczące pomiarów średnicy naczyń mózgowych oraz kątów rozwidleń gałęzi tętnicznych. Słusznie zwraca uwagę na różnice w wynikach pomiarów uzyskiwanych na podstawie oceny preparatów anatomicznych i zdjęć radiologicznych. Podobnie, wyniki pomiarów kątów rozgałęzień ocenianych na podstawie badań radiologicznych mogą różnić się od pomiarów dokonanych na nieutrwalonym mózgowiu, ze względu na różnice w ułożeniu poszczególnych jego części.

Jak podkreśla Doktorant, niniejsze badanie jest według jego wiedzy pierwszym dotyczącym anatomii wewnątrznacyniowej tętnic mózgowia, przeprowadzonym z zastosowaniem endoskopu. Metoda ta Jego zdaniem wykazuje przydatność między innymi do oceny zaawansowania miażdżycy. Wśród jej zalet wymienia możliwości zobrazowania blaszek miażdżycowych niewidocznych z

zewnątrz, a także dokładnej oceny stopnia zwężenia tętnicy spowodowanego przez blaszkę miażdżycową. Autor dostrzega przydatność metody endoskopowej w badaniach naukowych dotyczących patomorfologii miażdżycy naczyń mózgowia prowadzanych *post mortem*. Pomimo dużej dokładności oceny, wadą metody jest stosunkowo duża praco- i czasochłonność, co może ograniczać jej rutynowe stosowanie. W dalszej części Dyskusji Autor swą uwagę koncentruje na omówieniu znalezionych struktur wewnątrznaczyniowych, do których zalicza zmiany patologiczne, takie jak blaszki miażdżycowe, tętniaki wewnątrzczaszkowe, odcinkowe poszerzenia tętnicy podstawnej, a także odcinkowe zwężenia tętnicy tylnej mózgu oraz tętnicy kręgosłupowej. Co godne zaznaczenia, Autor zwraca uwagę na zaobserwowane zwiększenie przezierności ściany naczyniowej widoczne nie tylko w obrębie worka tętniaka śródczaszkowego lecz także w miejscach rozgałęzień naczyń tętniczych, co może wskazywać na osłabienie budowy ściany naczyniowej, a tym samym większą podatność na uszkodzenie lub pęknięcie w przypadku przebudowy patologicznej lub wzrostu ciśnienia tętniczego krwi. Komentując obecność struktur wewnątrznaczyniowych, takich jak struny, przegrody i mostki, a także fenestracje, Autor stwierdza, że są one pozostałością bardzo wczesnego etapu organizacji układu tętniczego mózgowia. Jako przyczynę ich występowania w tętnicy podstawnej Autor proponuje przyjęcie hipotezę zakładającą niecałkowite połączenie tętnic nerwowych podłużnych w okresie rozwoju. Hipoteza taka umożliwi wyjaśnienie różnorodności zmian morfologicznych występujących w tętnicy podstawnej.

Odnosząc się do klinicznych konsekwencji wyników swoich badań Doktorant stwierdza, iż struktury wewnątrznaczyniowe mogą wpływać na zaburzenie laminarnego przepływu krwi w naczyniu, a przez to mogą ułatwiać proces wykrzepiania, co w dalszej konsekwencji, w połączeniu z uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego, może sprzyjać powstaniu udaru na podłożu zakrzepowym. Ponadto, oderwany fragment struktury wewnątrznaczyniowej może stanowić materiał zatorowy zamykający naczynie. Co interesujące, Autor zauważa iż występowanie struktur wewnątrznaczyniowych może, choć dotychczas nie stwierdzono w jak dużym stopniu, wpływać na częstość występowania tętniaków wewnątrzczaszkowych. Ta interesująca hipoteza wymaga oczywiście weryfikacji w postaci badań na dużym materiale klinicznym, a także badań doświadczalnych.

Zdaniem Autora obrazowe badania radiologiczne nie są jedynym narzędziem do oceny częstości występowania, budowy i klinicznego znaczenia struktur wewnątrznaczyniowych. Ocena radiologiczna powinna stanowić uzupełnienie rzetelnych badań przeprowadzonych na preparatach anatomicznych, z oceną budowy mikroskopowej, a także z wykorzystaniem symulacji hemodynamicznych. Takie stwierdzenie należy uważać za słuszne i uzasadnione, zważywszy potrzebę prowadzenia badań o charakterze interdyscyplinarnym, łączących aspekty kliniczne

morfologiczne, czynnościowe, a także związane z oceną przemian metabolicznych w naczyniach mózgowych.

Podsumowując, Dyskusja pracy jest interesująca. Zawiera nie tylko krytyczny komentarz uzyskanych wyników, lecz także wskazuje na ich znaczenie praktyczne, a ponadto omawia wady i zalety nowatorskiej metody badania endoskopowego naczyń mózgowych.

Wnioski wyciągnięte na podstawie przeprowadzonych badań stanowią dobre ich podsumowanie. Jak podkreśla Autor, występowanie struktur wewnątrznaczyniowych może być częstsze niż dotychczas sądzono. Struktury te o zróżnicowanej morfologii, są pozostałością wczesnych etapów rozwoju tętnic mózgowia. Zagadnieniem wymagającym dalszych badań pozostaje wykazanie ich związku z określonymi parametrami morfometrycznymi naczyń mózgowia. Świadomość obecności tych struktur w układzie naczyniowym, a także dokładna znajomość ich morfologii jest konieczna zważywszy dynamiczny rozwój radiologii interwencyjnej. W celu lepszego poznania tych struktur należy wykorzystać wszystkie dostępne metody badań układu naczyniowego, włączając do nich endoskopię, jako nieinwazyjną i wolną od ograniczeń technik radiologicznych, nowoczesną metodę badawczą.

Podsumowując, rozprawa doktorska lekarza medycyny Mikołaja Sługockiego stanowi oryginalne osiągnięcie naukowe, w sposób istotny wzbogacające stan wiedzy w zakresie anatomii układu naczyniowego mózgowia. Posiada przy tym znaczące walory praktyczne, przydatne w rozwoju nowoczesnych metod diagnostyki neuroradiologicznej, a także w rozwoju metod terapii endowaskularnych w leczeniu chorób naczyniowych ośrodkowego układu nerwowego. Doktorant demonstruje bardzo dobre przygotowanie do samodzielnej pracy naukowej, gruntowną znajomość tematu oraz zastosowanych metod badawczych, a także umiejętność analizy i przedstawienia uzyskanych wyników w formie dysertacji naukowej.

Niniejszym stwierdzam, że przedłożona do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) i wnoszę o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

. . . KIEROWNIK
ZAKŁADU ANATOMII I NEUROBIOLOGII
Przemysław Kowalski
Dr hab. n. med. Przemysław Kowalski